SCHRIFTENREIHE AUS DEM GEBIETE DES ÖFFENTLICHEN GESUNDHEITSWESENS

HERAUSGEGEBEN VON
MINISTERIALDIREKTOR DR. JOSEF STRALAU
UND MINISTERIALRAT DR ARNOLD HABERNOLL
IM BUNDESMINISTERIUM DES INNERN,
ABTEILUNG GESUNDHEITSWESEN, BONN

HEFT 11



19 60

GEORG THIEME VERLAG · STUTTGART

DIE POCKEN

ERREGER, EPIDEMIOLOGIE UND KLINISCHES BILD

VON

PROF. DR. A. HERRLICH

BAYER. LANDESIMPFANSTALT MÜNCHEN
INSTITUT FÜR INFEKTIONS- UND TROPENMEDIZIN
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

UNTER MITARBEIT VON

DOZ. DR. MED. VET. A. MAYR

BUNDESFORSCHUNGSANSTALT
FÜR VIRUSKRANKHEITEN DER TIERE, TÜBINGEN

MIT EINEM GELEITWORT VON

PROF. DR. E. RODENWALDT

RUHPOLDING

MIT 62 ABBILDUNGEN IM TEXT
UND 79 TEILS MEHRFARBIGEN ABBILDUNGEN
AUF 34 TAFELN



1960

GEORG THIEME VERLAG · STUTTGART

Satz und Druck: Darmstädter Echo GmbH, Darmstadt

MEINER FRAU,
DEM KAMERADEN,
FÜR DIE MITARBEIT IN AFRIKA
UND INDIEN

Zum Geleit

Nur wenigen ist die Tatsache bekannt, daß die Pocken im Altertum, im Mittelalter, bis in die Neuzeit, wo sie Fuß fassen konnten, die Völker immer mit gleicher Härte und mit gleich schwerem Krankheitsbild heimsuchten und daß sich daran bis heute nichts geändert hat Wo eine Lücke der Abwehr der Seuche den Zugang öffnet, ist der Ungeschützte nicht weniger als von jeher der Gefahr der Ansteckung ausgesetzt

Ernste Warnungen haben noch die letzten Jahrzehnte gebracht Jedesmal wird der plötzliche Einbruch der unbekannt gewordenen, vergessenen Krankheit von der sich gesichert fühlenden Umwelt als ein Schock empfunden „Wie ist das möglich gewesen, wo liegt die Schuld?", wird leidenschaftlich erörtert Denn diesem Schock geht die erschreckende Erkenntnis gepaart, daß, ist der Feind einmal in den Mauern, seine Opfer genau so hilflos vor uns liegen wie seit Jahrtausenden

Verkehrt ist die allzu gern geglaubte und gepflegte Erwartung, es verbürgten die erdumfassenden Gesundheitsorganisationen eine stetig zunehmende Sicherheit Noch erdumfassender entwickelt sich der Verkehr, mit ihm sein Tempo, auch das Lebenstempo des Menschen und das Tempo seines Vergessens

Größer als je ist die Gefahr, daß die Seuche schleichend in Form unklarer Erscheinungen bei uns Eingang findet, denn nur der erfahrene Arzt wird ihre ersten Zeichen erkennen und auch nur, wenn er an sie denkt Wer der europäischen Ärzte hat diese Erfahrungen? Nur wenige von ihnen sahen je das qualvolle Sterben eines Pockenkranken, die grauenvollen Bilder einer Epidemie, empfanden als Ärzte die trostlose Hilflosigkeit, das namenlose Leiden zu mildern Nur wenige, viel zu wenige sind es, die heute in Europa darum wissen, daß hier nichts vergessen werden, daß der Segen der Vergeßlichkeit nicht zum Unsegen werden darf

Der Verfasser dieses Buches ist einer dieser wenigen und Wissenden Was er erlebte, wurde ihm zu einem tiefen Gefühl der Verpflichtung Hier spricht zu uns ein forschender Epidemiologe, der erfahrene klinische Beobachter, der Arzt, der mitfühlende Mensch

Ruhpolding, im Dezember 1959

Prof Dr E Rodenwaldt

Vorwort

Die großen Pockenepidemien Europas gehören der Vergangenheit an Einer weltweiten Ausdehnung der Seuche folgte der Rückzug auf Restgebiete in Asien, Afrika und Südamerika Aus einer ubiquitären Krankheit war eine tropische Infektion geworden, *die in Europa kaum mehr Beachtung* fand

Diese zweifellosen Erfolge der Pockenschutzimpfung rückten seit jeher die Maßnahmen der Impfprophylaxe in den Mittelpunkt des Interesses Sie nähren auch heute da und dort die optimistische Einstellung, welche die noch nicht restlos gelungene Tilgung der Pocken nur als eine Frage der Organisation ansieht Die Einfachheit und Wirksamkeit der Impfmaßnahmen mag dieser Ansicht Vorschub leisten und eine „Irradikation", um *diesen im Schrifttum jetzt so beliebten Ausdruck zu gebrauchen, in greifbare* Nähe rücken Sehen wir aber von der Diskussion der Frage ab, ob die vollständige Ausrottung einer Seuche allein durch menschliches Tun je gelungen ist Wer nur dieses Fernziel vor Augen hat, verliert leicht das Interesse an den kleinen Erfolgen, mit denen wir uns in der Krankheitsforschung meist begnügen müssen So hat es den Anschein, daß selbst in den Ländern, die noch heute alljährlich von der Variola heimgesucht werden, die Wissenschaftler sich mit den Problemen dieser Infektion nicht mehr systematisch befassen

Eine Durchsicht der Literatur der letzten 150 Jahre läßt erkennen, daß jede Generation die Pocken neu entdeckte, sobald eine Epidemie an die Existenz der Seuche erinnerte Mit ihrem Erlöschen ging aber dann der Kontakt und damit das Interesse verloren In den vergangenen Jahren erlebten wir auch in Deutschland nach einem langen Intervall wieder Pockenfälle und die Ärzte mußten sich mit der Symptomatik vertraut machen Wir dürfen heutzutage aber nicht damit rechnen, daß dem Ereignis wieder lange Jahre der Ruhe folgen Der zunehmende Flugverkehr hat die Pockenländer der Erde in unsere nächste Nachbarschaft gerückt Die stets drohende Gefahr der Einschleppung stellt uns daher die Aufgabe, *dem Studium der Pockeninfektion mehr Aufmerksamkeit zu schenken,* als das bisher notwendig war

Das vorliegende Werk soll diesem Anliegen dienen Es ist der Niederschlag einer jahrelangen Beschäftigung mit dem Thema und die Frucht experimenteller Arbeiten unseres Institutes Der Darstellung des klinischen Bildes liegen Erfahrungen an einem Krankengut von über tausend Fällen zugrunde Mehrere Reisen nach Afrika und Asien in den Jahren 1952–1959

und eine Mitarbeit in Pockenspitälern Indiens gaben mir die Gelegenheit, an Ort und Stelle den vielgestaltigen Krankheitsverlauf zu beobachten Ein Anlaß, zur bekannten Symptomatik der Variola noch wesentlich Neues beizusteuern, ergab sich dabei nicht Keine der großen Seuchen der Menschheit wurde schon von den alten Ärzten mit solcher Genauigkeit beschrieben, und wir müssen heute noch der Beobachtungsgabe und dem klinischen Blick dieser Kenner der Krankheit rückhaltlose Bewunderung zollen

Obwohl das Buch sich in erster Linie an den Humanmediziner wendet, konnte auf eine Besprechung der Tierpocken nicht verzichtet werden Zum Verständnis der Pathogenese war es notwendig, den verwandtschaftlichen Beziehungen der einzelnen Pockenerreger die Ähnlichkeiten und Verschiedenheiten der Klinik bei Mensch und Tier gegenüberzustellen Dieses Kapitel soll auch Ausdruck der Reverenz an die veterinärmedizinische Forschung sein, die besonders auf dem Gebiete der Virologie schon so wichtige Ergebnisse beigetragen hat

Das Buch mag dem Wissenschaftler einen Überblick über den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse vermitteln und vielleicht zur Bearbeitung eines der noch ungelösten Probleme anregen Es soll aber auch dem Arzt im öffentlichen Gesundheitsdienst, dem Kliniker und Hygieniker das notwendige Rüstzeug für die Diagnose und für die ersten Bekämpfungsmaßnahmen bei Auftreten von Pocken geben

Bei der Gestaltung des Inhaltes wurde auf die Impfprophylaxe nur zur Erklärung der Krankheitsmodifikationen eingegangen Die Pockenschutzimpfung hat sich zu einer durchaus selbständigen Disziplin entwickelt, die darum mit Recht meist eine gesonderte Darstellung findet

Es bleibt mir nur noch die Verpflichtung, all denen zu danken, die zur Entstehung des Buches beigetragen haben dem Bayer Innenministerium und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Ermöglichung der wissenschaftlichen Arbeiten im Labor, dem indischen Gesundheitsministerium in Delhi und seinen Behörden für alle Förderung bei der Tätigkeit im Lande, den amerikanischen Dienststellen für die Mithilfe bei der Beschaffung von Material, Herrn Prof Dr *Matthes*, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg, für die Überlassung seiner Unterlagen und den Herausgebern der Schriftenreihe und dem *Georg Thieme Verlag*, Stuttgart, für die Aufnahme der zahlreichen Abbildungen wie auch für die Ausstattung Mein besonderer Dank gilt meinem Mitarbeiter, Herrn Doz Dr *A Mayr*, für seine Mithilfe sowie den Assistenten im Hause für ihre Unterstützung

München, Januar 1960

A Herrlich

Inhaltsverzeichnis

Der Krankheitsbegriff

Unter *Variola* (Pocken, Blattern) verstehen wir eine fieberhafte, zyklische Allgemeininfektion des Menschen, welche in zeitlich normierten Stadien abläuft und durch einen Hautausschlag charakterisiert ist. Dieser entwickelt sich aus einer makulo-papulösen zur vesikulösen und schließlich zur pustulösen Form und zeigt eine typische Lokalisation. Der Erreger ist ein Virus und gehört zur großen Gruppe der Pockenviren.

Das Wort „Pocken" stammt aus dem Niederdeutschen und bezeichnet einen Beutel, Sack oder eine Tasche. Damit sollen die Hautveränderungen der Krankheit gekennzeichnet sein. Charakteristischer ist der Name „Blattern", was soviel wie „Blasen" bedeutet. Darunter verstand man im Mittelalter auch die Hautveränderungen durch die pustulöse Syphilis und differenzierte deren große Blattern von den kleinen Blattern der Variola. Im Französischen kam diese Unterscheidung durch den Begriff „grosses véroles" und „petites véroles" und im Englischen durch den allgemein eingeführten Namen „smallpox" zum Ausdruck. Die Bezeichnung im Italienischen ist „vajuolo", im Spanischen „viruela".

Die Pocken haben im Mittelalter in großen Seuchenzügen alle Länder der Erde heimgesucht und in ihrer bösartigen Form eine hohe Zahl von Todesopfern gefordert. Um die Jahrhundertwende erschienen auch Epidemien mit milderen Krankheitsverläufen. Sie wurden unter dem Namen „Alastrim" bekannt. Im angloamerikanischen Schrifttum nennt man diesen Verlauf auch „Variola minor", im Gegensatz zu Variola major, der schwereren Erkrankung. Auch heute noch sind die Pocken weit verbreitet, und sowohl in Asien wie auch in Afrika und Südamerika existieren große endemische Herde.

Im deutschen Sprachgebrauch ist der Begriff „Pocken" ein Sammelname. Man versteht darunter sowohl Krankheiten des Menschen als auch der Tiere. Nicht alle gehen auf die gleiche Ursache zurück. So sind Karpfenpocken eine völlig andere Krankheit als Säugetierpocken, und die Windpocken, die unechten Pocken des Menschen, trennt man von Variola vera, den echten Pocken.

Die Menschenpocken fassen wir mit den echten Tierpocken in einer großen Gruppe zusammen, die sich durch eine gewisse Einheitlichkeit auszeichnet. Die Krankheitsabläufe zeigen gemeinsame Züge und vor allem sind die Erreger durch gleiche Merkmale charakterisiert. Die Pockenviren gehören zu den wenigen Virusgruppen, die sich bei den zahlreichen Versuchen einer Virusklassifikation stets einheitlich erhalten haben.

Erster Teil

DIE POCKENERREGER

A

Die virologischen Grundlagen

Systematik

Folgende *gemeinsame* Merkmale charakterisieren die Viren der Pockengruppe

a) Die Erreger gehören zu den *größten bisher bekannten Viren*. Sie erscheinen im elektronenmikroskopischen Bild quaderförmig bis oval. Übergangsformen werden beobachtet Die längsten Maße betragen 200–350 $m\mu$ Strukturell sind alle Pockenviren bereits hoch organisiert Durch Anwendung enzymatischer Verfahren wurde am Modell des Vakzinevirus eine weitgehende Strukturaufklärung der reifen Partikelchen erreicht Das Virus besteht nach *Peters* strukturell mindestens aus vier Anteilen

1 einer umhüllenden, relativ resistenten Membran, über deren Chemie man noch wenig weiß,

2 einer peripheren Eiweißschicht,

3 einem im Innern gelegenen, ringartigen, Desoxyribonukleinsäure (DNS)-haltigen Kernäquivalent und

4 einem Doppelkörper, der ebenfalls ein Protein enthält, das sich aber von dem peripher lagernden Eiweiß (2) unterscheidet

Für alle Pockenviren gilt ein bestimmter Entwicklungszyklus Im Zytoplasma der infizierten Zelle entstehen nach einer gewissen Latenzzeit gut von der Umgebung abgesetzte, meist feingranulierte Zonen, die als *Matrix* oder *Viroplasmazonen* bezeichnet werden In diesen Bereichen erscheinen bald runde, von einer einfachen Membran umschlossene Partikel von der Größe der Pockenviren Das Material in ihrem Innern hat die gleiche Dichte und die gleiche feine Granulation wie das der sie umgebenden Zone, was ihnen den Namen „leere Hüllen" gab Unter diesen frühen Entwicklungsformen findet man auch noch unvollständige Teilchen, d h die „leeren Membranen" haben sich noch nicht vollständig geschlossen, sie sind an einer Seite noch offen Allmählich füllen sich die „leeren Hüllen" mit Masse, sie bekommen zentrale kernähnliche Verdickungen Gegen Ende des Entwicklungszyklus gehen die nukleoidhaltigen *Zwischenstufen* dann in die reifen Viruspartikelchen über, die nun eine Doppelmembran und ein dichtes, kompaktes Zentrum erkennen lassen

Die Viren verhalten sich gegenüber physikalischen und chemischen Einflüssen annähernd gleich Sie sind resistent gegenuber Äthyläther (Ausnahme Poxvirus myxomatosis) und Glyzerin und relativ resistent gegenüber Wärmeinaktivierung Durch Chloroform werden sie aufgespalten

Eine Pockenerkrankung kann bei ein und demselben Wirt durch verschiedene Pockenviren verursacht werden. Die Pocken der Kühe z B werden einmal durch das Kuhpockenvirus (Poxvirus bovis) und zum anderen durch das Vakzinevirus (Poxvirus officinale) hervorgerufen Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den übrigen Tierpocken. *Das breiteste Wirtsspektrum* besitzt das Vakzinevirus. Es geht praktisch auf allen Säugern an, einige Stämme haften auch auf Hühnern Die anderen selbständigen Pockenviren dagegen beschränken sich mehr auf ganz bestimmte Wirte, wie z B das Variolavirus auf den Menschen und Affen, das Schafpockenvirus auf das Schaf, das Geflügelpockenvirus auf das Geflügel, das Mäusepockenvirus auf die Maus. Mit dem Namen „Kuhpocken, Schweinepocken, Pferdepocken, Ziegenpocken, Schafpocken" usw bringt man nur zum Ausdruck, daß dieser und jener Wirt an Pocken erkrankt ist, nicht aber, welches Pockenvirus die Erkrankung verursacht hat

Die Pockenviren sind außerordentlich *plastisch* Sie verändern sich sehr leicht Die Spanne reicht dabei von einer einfachen Modifikation bis zur Mutation In der Regel laufen die *Veränderungen ohne Verlust des spezifischen antigenen Vermögens ab. So erweisen sie sich für die Immun*prophylaxe gerade deshalb als besonders geeignet Über die Ursache dieser Plastizität und ihren Entstehungsmechanismus wissen wir verhältnismäßig wenig Das Virus kann sich fremden Wirten und Geweben anpassen und dabei im Laufe vieler Passagen erhebliche Umwandlungen seiner biologischen Eigenschaften erfahren In ähnlicher Weise darf man von einer stetigen, künstlichen Umgehung des natürlichen Infizierungsmodus eine Veränderung erwarten Inwieweit eine unterschiedliche Dispositions- oder Resistenzlage des Wirtsorganismus eine solche Umwandlung einleitet oder fördert, ist noch nicht geklärt.

Veranderungen des ursprunglich epidemieerzeugenden Agens im Verlaufe von Epidemien können echte Mutationen sein Ebensogut kann es sich dabei um ein Sichtbarwerden eines bestimmten Antigenkomplexes aus einer begrenzten Anzahl solcher Komplexe handeln, wie sie potentiell in jedem Virus vorhanden sind In bestimmten Fällen jedenfalls scheint es sich um eine Selektion zu handeln Diese Stämme können sich dann unter einer Population ausbreiten, die noch einen wirksamen Immunschutz gegen den vorhergegangenen Stamm von einer fruheren Epidemie her hat Experimentell lassen sich z B bei bestimmten Viren durch wiederholte Passagen in immunen Tieren nach einer gewissen Zeit serologisch zu dem Ausgangsvirus differente neue Varianten zuchten

Mutative Veränderungen können bei Pockenviren durch genetische Rekombinationen und Transduktionen sowie durch Defektmutationen am einzelnen Virus zustande kommen Fur alle drei Moglichkeiten ließen sich in jungster Zeit experimentelle Belege erbringen

Die Plastizitat der Pockenviren findet nun nicht nur ihren Ausdruck in den obenerwähnten selbständigen Formen, sondern es leiten sich von diesen noch zahlreiche Typen, Varianten und unterschiedliche Stämme ab

Nur die wichtigsten seien kurz angeführt

Menschenpockenvirus

Variolavirus
Alastrimvirus

Vakzinevirus

Dermovakzine vom Rind (zahlreiche Stämme)
Neurovakzine (Levaditi)
Hodenvakzine
Lapine (Sammelname der im Kaninchen künstlich gezüchteten Vakzinen Dazu gehören auch die Neurovakzine und die Hodenvakzine)
Ovinvakzine (Vakzinevirus, gezüchtet im Schaf)
[illegible]
Eivakzine (gezüchtet im bebrüteten Hühnerei)
Kulturvakzine (gezüchtet in bestimmten Zellkulturen)

Kuhpockenvirus

Cowpox-Virus (originäres Kuhpockenvirus)
Cowpox-Vaccinia-Virus (Mutante, Zwischenform zwischen Kuhpocken und Vakzine)

Geflügelpockenvirus

Hühnerpockenvirus (H-Virus)
Taubenpockenvirus (T-Virus)
Kanarienpockenvirus (S-Virus)
Putenpockenvirus (P-Virus)

Kaninchenpocken

Wahrscheinlich bösartige Form bestimmter Vakzinestämme.

Mäusepockenvirus

Verschiedene Stämme bekannt

Schafpockenvirus

Für die einzelnen Schafrassen verschieden virulente Stämme bekannt

Schweinepocken

Mehrere Formen bekannt Eine Form wird sicher durch das Vakzinevirus hervorgerufen Daneben kommt eine zweite Form vor, die auf ein originäres Schweinepockenvirus zurückgeht

Ziegenpocken

Neben dem Vakzinevirus kommt ein originares Virus vor, dessen Stellung im System noch unklar ist

1. Elementarkörperchen

Calmette und *Guerin* fanden bei der Untersuchung von Vakzinelymphe, [illegible]
d [illegible]
d [illegible]
die Granula viel dicker und unbeweglich; sie sind um so zahlreicher, je kräftiger und besser die Lymphe ist.“ 1904 färbte *Borrel* Objektträgerausstriche von Geflügelpockenpusteln mit Löfflerbeize und Karbolfuchsin und fand ebenfalls kleinste Gebilde, die nach ihm den Erreger der Geflügelpocken darstellen *v. Prowazek* wies bei seinen Vakzinestudien (1905) in Ausstrichpräparaten von Kalbspusteln, später in den Epithelzellen der geimpften Hornhaut, eigentümliche Gebilde nach und sprach sie als Entwicklungsstadium des Vakzineerregers an Da er die Gebilde schon 1½ Stunden nach der Impfung in der Epithelzelle fand, nannte er sie *Initialkörperchen* Im gleichen Jahre beschrieben *Casagrandi* und *Volpino* ähnliche Körperchen, deren Ätiologie sie aber unterschiedlich auslegten *Volpino* hielt seine Körperchen für verschieden von den Detrituskörperchen *Casagrandis* *Paschen* berichtete dann 1907, daß er in Ausstrichen von humanisierter Lymphe und Variolamaterial mit einer besonderen Färbetechnik kleinste, an der Grenze der Sichtbarkeit stehende Gebilde beobachtet habe. Wegen ihres regelmäßigen Befundes sprach er sie damals als vermutliche Erreger an In späteren Arbeiten wies *Paschen* die spezifische Agglutination der Elementarkörperchen durch Immunserum (1913) und eine quantitative Beziehung zwischen ihrer Zahl und der Infektiosität der Lymphe (1927) nach *v Prowazek* bestätigte den ersten Befund *Paschens* 1908 Er gab diesen Körperchen den Namen *Elementarkorperchen*, ein Name, der sich bald, wenigstens bei den „großen“ Virusarten, für die Bezeichnung der Viruseinheit eingeführt und durchgesetzt hat (Abb 1) Nach einem Vorschlag von *Paul* wurden die Elementarkörperchen von Variola- und Vakzinevirus aus Prioritätsgründen *Paschen*sche Körperchen genannt Die Elementarkörperchen bei Geflugelpocken nennt man aus dem gleichen Grunde *Borrel*sche Körperchen

In der Folge wurden diese Körperchen von zahlreichen Forschern nicht nur bei Vakzine, Variola, bei Alastrim und bei Geflugelpocken, sondern auch bei den anderen Pockenformen gefunden Über ihre Ätiologie hat man lange gestritten Heute weiß man, daß die Elementarkörperchen mit dem Erreger identisch sind Durch die verhältnismäßig große Gestalt lassen sich die Pockenviren bei geeigneter Färbetechnik gerade noch mit der größtmöglichen Vergrößerung im Lichtmikroskop nachweisen Elektronenoptische Ausmessungen ergaben als Mittelwerte beim Vakzinevirus 262 mμ für die lange und 209 mμ fur die kurze Achse Beim Ektromelievirus ist das Verhältnis

232 mμ zu 172 mμ und beim Kanarienpockenvirus 267 mμ zu 232 mμ. Diese Achsenverhältnisse (Länge/Breite) sind für die einzelnen Pockenviren charakteristisch (z B 1,25 für Vakzine und 1,14 für Kanarienpocken)



Abb 1 Vakzinevirus-Elementarkörperchen (Lichtmikroskop-Ölimmersion)

Inzwischen ist eine große Zahl von Färbetechniken und Darstellungsmethoden der Elementarkörperchen ausgearbeitet worden Die wesentlichsten seien kurz angeführt.

a) Darstellung im Lichtmikroskop durch gefärbte Präparate

Versilberung nach Fontana-Tribondeau-Morosow

1 Ausstriche 24 Stunden an der Luft trocknen lassen
2 15 Minuten senkrecht in Aqua dest stellen
3 An der Luft trocknen lassen
4 Mit Lösung A bedecken, 1 Minute einwirken lassen
5 Mit Wasser abspülen
6 Mit Lösung B bedecken und 30—60 Sekunden bis zum Aufsteigen von Dämpfen, nicht bis zum Sieden, erhitzen
7 30 Sekunden lang in Wasser spülen
8 Objektträger mit Lösung C bedecken, 1—2 Minuten lang erwärmen, bis Braunfärbung oder stellenweise Schwärzung eintritt
9 In Wasser spülen
10 An der Luft trocknen lassen

Lösung A:

Essigsäure	1 ccm
40% Formalin	2 ccm
Aqua dest.	100 ccm

Lösung B:

Karbolsäure	1,0 g
Tannin	5,0 g
Aqua dest	100 ccm

Lösung C:

Zu 20 ccm Aqua dest eine kleine Platinöse 25%igen Ammoniak geben und tropfenweise 10%iges Silbernitrat zufügen Es bildet sich ein wolkiger Niederschlag, der infolge eines geringen Silberüberschusses eine leichte Opaleszenz zeigt Es werden etwa 0,5 ccm Silbernitratlösung gebraucht Höherer Gehalt an Silbernitrat liefert keine guten Präparate

Die Elementarkorperchen erscheinen dunkelbraun bis schwarz auf mehr oder weniger gelbem bis bräunlichem Grunde

Verlangerte Giemsa-Farbung

Für die Färbung nach *Giemsa* schlägt *Paschen* vor:

1. Ausstriche lufttrocknen lassen
2. 10 Minuten Methylalkohol.
3. An der Luft trocknen lassen
4. 48 Stunden *Giemsa*-Färbung 1 Tropfen Giemsa-Stammlösung auf 5 ccm Aqua dest
5. Mit Wasser abspülen
6. An der Luft trocknen lassen

Das Variolavakzinevirus ist nach *Paschens* Angabe rot gefärbt und eben sichtbar

Viktoriablaufärbung nach Herzberg

Diese Farbung hat sich besonders bewährt und wird bevorzugt zur Schnelldiagnose herangezogen Es ist wichtig, daß man sich dabei genau an die Vorschriften von *Herzberg* hält Die jetzige Technik gibt der Autor in seiner jüngsten Publikation an wie folgt

Herstellung der Ausstriche

Von einer jungen Pockenblase oder von einem Vakzinebläschen eines Erstimpflings, das noch keine eitrig-pustulöse Beschaffenheit zeigt, Blaseninhalt gewinnen und mittels Deckglas auf gut entfetteten Objektträgern wie einen Blutausstrich dünn ausziehen *Downie* empfiehlt bei Variola, direkt Material von dem durch einen Wattetupfer etwas gereinigten Blasengrund zu entnehmen unter Vermeidung von Blutaustritt Die Ausstriche an der Luft trocknen lassen Keine Flammenfixierung Am besten am gleichen Tag mit gepufferter Formollösung bedecken und diese *10 Minuten einwirken lassen Mit Wasser gut* abspülen, trocknen lassen Die Fixierung ist damit beendet Die Färbung kann sofort oder nach Wochen erfolgen, z B in mikrobiologischen Kursen

Die Farbung

Vor der Färbung wird die Farbe durch angefeuchtetes Filtrierpapier von leichtem Filtriervermögen filtriert Unmittelbar vor der Färbung gibt man zuerst

0,5 ml einer gesättigten Zitronensäurelösung in ein Reagenzglas, dann 10 ml

Okular 8 × oder 12,5 × sind weniger geeignet. Bei künstlichem Licht Blauscheibe und Mattglasscheibe.

Herstellung der 3%igen Viktoriablaulösung

6 g „Viktoriablau 4 R zur Virusfärbung nach *Herzberg*" (von E. Merck, Darmstadt) werden in einem Erlenmeyerkolben, der schon 200 ml Aqua dest. enthält, eingetragen (nicht umgekehrt!). Wiederholt gut umschütteln, bis zum nächsten Tag bei Zimmertemperatur stehen lassen, erst dann, nach erneutem Umschütteln, 1 Std. im Wasserbad auf 60° C erwärmen. Auch hierbei bewegt man den Kolben noch einige Male. Langsam abkühlen lassen. Die Farblösung ist damit verwendungsfähig und hält sich einige Monate. Wenn sie beginnt, schwer filtrierbar zu werden, ist sie unbrauchbar geworden.

Herstellung der gesättigten Zitronensäurelösung

Man bringt etwa 200 g kristallisierte Zitronensäure in 100 ml Aqua dest. ein und läßt mehrere Tage unter wiederholtem Umschütteln stehen, bis ein ungelöster Bodensatz bleibt.

Herstellung der gepufferten Formollösung zur Fixierung der Objektträgerausstriche

1. Formaldehydlösung (Formol) Merck etwa 40 Vol.-% H·CHO	100,0 ml
Aqua dest.	300,0 ml
	400,0 ml
2. m/15 Phosphatpufferlösung pH 7,4 (40 ml KH_2PO_4 + 160 ml Na_2HPO_4) nach *Sörensen*	200,0 ml
0,85%ige NaCl-Lösung	200,0 ml
	400,0 ml

400 ml von 1. zu 400 ml von 2. = 800 ml gepufferte Formollösung. Es handelt sich also um eine m/60 Phosphatpufferlösung mit 5% Formaldehydgehalt, pH etwa 7,1 bis 7,2. Sie ist lange haltbar.

Herstellung der m/15 Phosphatpufferlösung

1. 9,078 g primäres Kaliumphosphat (nach *Sörensen*) in Aqua dest. lösen und auf 1 l auffüllen.
2. 11,876 g sekundäres Natriumphosphat + 2 Mol. H_2O (nach *Sörensen*) in Aqua dest. lösen, auf 1 l auffüllen. Es ergeben

20 ml von Lösung 1
+ 80 ml von Lösung 2
100 ml m/15 Phosphatpuffer pH 7,4

Die so gefärbten Objektträgerausstriche zeigen auch an dickeren Stellen oder in Tupfpräparaten einen klaren Grund. Die Elementarkörperchen sind

kräftig gefärbt und erscheinen gegenüber der bisher angewandten Färbung ohne Formolvorbehandlung dunkler und größer. Das Plasma virusbefallener Zellen bleibt zart gefärbt und läßt eingelagerte Elementarkörperchen gut erkennen Die Objektträger können schon unmittelbar, nachdem sie lufttrocken geworden sind, mit gepuffertem Formol vorbehandelt und mit Viktoriablau gefärbt werden.

Bei der Beurteilung der Präparate halte man sich nach *Herzberg* an *folgende allgemeine Richtlinien,* die für alle Färbungen gelten:

1. Zunächst nur das als Elementarkörperchen in Betracht ziehen, was — wenigstens im freien Gesichtsfeld — gleich groß und gleich stark gefärbt ist Man muß Doppelformen finden.

2. Zellgranula sind verschieden groß und in der Nähe von Zellen dunkler gefärbt Fadenförmige Gebilde sprechen gegen Virus.

3. Für Elementarkörperchen charakteristisch sind Sternbild- und Haufenlagerung Ganz gleichmäßige Anordnung, so daß das Gesichtsfeld wie bestäubt aussieht, ist verdächtig auf unspezifische Gebilde (Serumkörnchen, Farbniederschläge)

4. Die besten Gesichtsfelder liegen oft an den dunnen Stellen des Ausstriches Der Anfang gerät gelegentlich zu dick

5. Weitere Hilfsmittel sind keine Färbbarkeit durch Fuchsin oder Methylenblau, Durchmesser nach Spezialfärbung etwa ein Fünftel eines Staphylococcus

6. Bevor man behauptet, Virus gefunden zu haben, immer wieder gute Vergleichsausstriche von Variola-Vakzine, Ektromelia betrachten

) Darstellung im Phasenkontrast-Mikroskop

Die Darstellung der Elementarkörperchen im Phasenkontrast-Mikroskop ermöglicht eine schnelle Diagnose In schwierigen Fällen ist jedoch bei der *Suche nach Elementarkörperchen ein gefärbtes Präparat vorzuziehen*

Über die Darstellung von Viren durch das Phasenkontrast-Verfahren ist verhältnismäßig wenig gearbeitet worden *Hofer* und *Richards* (1945) konnten Bakteriophagen und *Barer* (1948) das Psittakose- und Vakzinevirus auf diese *Weise sichtbar machen* Die ersten überzeugenden Bilder von Pockenviren im Phasenkontrast zeigten *Herzberg* und *Bommer* 1953 Die Autoren verwendeten Ausstriche auf Objektträgern, die mit einer dünnen Agarschicht überzogen waren und dann mit einem Deckglas versehen wurden Diese Methode hat den Vorteil, daß Flüssigkeit, lösliches Eiweiß und Salze von der Agarschicht aufgenommen werden und das Bild nicht stören Die letzte Arbeit über die Darstellung von Viren der Pockengruppe im Phasenkontrast-Mikroskop stammt von *Storckenius* (1954)

c) Darstellung im Fluoreszenz-Mikroskop (nach Hagemann)

Die Darstellung der Elementarkörperchen durch die Fluoreszenzmikroskopie erfolgt dadurch, daß die Viruskörperchen mit fluoreszierenden *Stoffen, Fluorochromen, in einer dem gewöhnlichen* Färbeverfahren ähnlichen Weise „angefärbt" und dann im Mikroskop durch UV-Bestrahlung fluoreszierend, also leuchtend sichtbar werden Die Fluoreszenzfärbung der Viren geschieht nach *Hagemann* am besten durch eine 15 Sekunden dauernde Behandlung mit wäßrigem, phenolhaltigem Primulin (1:1000) und Abspülen mit destilliertem Wasser.

1 g Primulin wird in 1000 ml Aqua dest gelöst, 20 ml Phenolum liquefactum zugesetzt und dann kräftig durchgeschüttelt Im Dunkeln aufbewahrte Primulinlösung ist nach mehreren Tagen noch unvermindert wirksam

Die besten Bilder erhält man durch „Färben" der unvorbehandelten Präparate Es konnen jedoch auch Fixationsmittel zur Anwendung kommen Nach *Hagemann* lassen Äthylalkohol (96 %; 5—10 Min) oder Formalinbehandlung (1—4 %; 5—10 Min) die nachherige Primulinfluoreszenzfärbung fast unbeeinträchtigt Auch eine Hitzefixation verhindert eine spätere fluoreszenzmikroskopische Darstellung nicht.

Die fluoreszenzmikroskopisch beobachteten Elementarkörperchen erscheinen als leuchtende, Fluoreszenzlicht ausstrahlende Gebilde auf mehr oder minder dunklem bis violettem oder nur schwach aufgehelltem Untergrund

d) Darstellung im Dunkelfeld

Im Dunkelfeld leuchten die Elementarkörperchen auf Eine besondere, von den üblichen bakteriologischen Verfahren abweichende Präparationstechnik ist nicht erforderlich

e) Elektronenmikroskopische Untersuchungen

Die Vermehrung der Elementarkörperchen

Die Anwendung elektronenmikroskopischer Darstellungsmethoden beim Studium der Pockenviren hat in den letzten Jahren wesentlich zur Erweiterung unserer Kenntnisse über die Eigenschaften dieser Viren beigetragen

Die ultrahistologische Untersuchung von infiziertem Gewebe zeigte, daß die Virusteilchen in der Wirtszelle einen Entwicklungszyklus durchmachen, der, soweit sich bis jetzt übersehen läßt, allen Pockenviren gemeinsam zu sein scheint *Gaylord* und *Melnick* fanden 1953 beim Vakzine-, beim Ektromelia- und beim Molluscum-contagiosum-Virus im Zytoplasma infizierter Zellen verschieden geformte, anscheinend aus einer sogenannten *Matrix hervorgehende Virusteilchen, die sie für aufeinanderfolgende Ent*wicklungsstufen der Elementarkörperchen hielten Zu ähnlichen Ergebnissen kamen *Morgan* und Mitarbeiter Sie sahen im Zytoplasma der mit

Vakzine- und Geflügelpockenvirus infizierten Zellen der Matrix entsprechende Zonen, welche aus einem feingranulierten Material bestanden Ferner beobachteten sie *runde, die gleiche feingranulierte Struktur* (Viroplasma) aufweisende Viruspartikel. Diese Virusteilchen waren von einer einfachen Membran umgeben und enthielten ein exzentrisch gelegenes, dichtes, kernähnliches Körperchen Die Autoren nahmen an, daß in den granulierten Bezirken, deren Peripherie häufig von inkompletten Membranen umsäumt wurde, die runden Virusteilchen gebildet werden

In den Randgebieten der Zellen und in den extrazellulären Räumen wurden etwa gleichgroße Partikel mit einem von einer doppelten Membran umgebenen Innenkörper gefunden Durch die Beobachtung von Gewebekulturzellen in verschiedenen Infektionsstadien trugen *Bauer* und *Constantin* bei Versuchen mit dem *Shope*schen Kaninchen-Fibrom-Virus und die Arbeiten von *Higashi* und Mitarbeitern uber das Vakzine- und das Elektromelievirus weiter zur Klärung der Frage nach den Bildungszentren der Viruspartikel und nach der Reihenfolge ihres Auftretens bei.

Über die Art, wie das infizierende Agens in die Zelle eindringt, konnten bis jetzt nur Vermutungen angestellt werden. Abgesehen von gewissen Abweichungen und Besonderheiten bei den einzelnen Pockenarten und bei Verwendung verschiedener Wirtszellen verläuft nach unserer heutigen Kenntnis die Entwicklung der Pockenviren so, daß im Zytoplasma der infizierten Zelle gut von der Umgebung abgesetzte, meist feingranulierte Zonen entstehen, die als Matrix oder Viroplasmazone bezeichnet werden. In diesen Bereichen erscheinen runde, von einer einfachen Membran umschlossene Partikel in der Große der Pockenviren

Das Material im Innern dieser Teilchen hat die gleiche Dichte und die feine Granulation wie das der sie umgebenden Zone Unter diesen frühen Entwicklungsformen der Viruspartikel sieht man neben solchen, die einen Innenkörper enthalten, auch unvollständige Gebilde (Abb. 2) und ganz oder nur teilweise geschlossene, leere Membranen Die Anzahl der ovalen bis runden, von einer einfachen Membran umgebenen Körper nimmt im weiteren Verlauf der Infektion ab Es treten zuerst vereinzelt, später in überwiegender Mehrzahl dichtere, von einer Doppelmembran umgebene Partikel auf, die als reife Virusteilchen bezeichnet werden (Abb 3) Im Zytoplasma liegen sie verstreut oder auch in großeren Anhaufungen zusammen Sie werden aber auch in den interzellulären Räumen angetroffen

Beim *Shope*schen Kaninchen-Fibrom-Virus sahen *Bernhard* und Mitarbeiter im Viroplasma zusammen mit den Viruspartikeln lamellenartige Gebilde mit Kristallgitterstruktur Auch bei den originären Schweinepocken beschrieb *Reczko* kürzlich im Zytoplasma das Auftreten solcher Lamellen (Abb 4) und daneben etwa 800 mμ dicke, große Körper mit kristallgitterartigen Strukturen (Abb 5) Über die Ursache des Vorkommens und über die Bedeutung dieser Gebilde herrscht noch Unklarheit

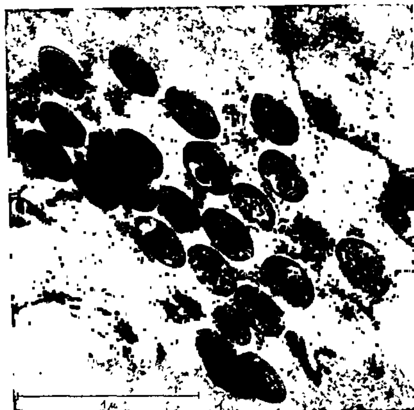


Abb 2 Entwicklungsformen von Vakzinevirus-Partikeln in einer Viroplasma-Zone im Zytoplasma einer Schweinehaut-Epithelzelle Rechts oben ein Teil des Zellkerns, links unten Zellgrenze und Zellzwischenraum Vergr 54 000mal *(Reczko)*

Die Form der Elementarkorperchen

Die in der üblichen Art auf Objektträgerfolien angetrockneten und bedampften reifen Viruspartikel haben eine quaderförmige Gestalt (Abb 6) In Dunnschnitten kommt dies bei der Mehrzahl der intrazellulär gelegenen Virusteilchen weniger deutlich oder gar nicht zum Ausdruck *Herzberg* vertritt die Ansicht, daß die Quaderform ein durch Trocknung und andere Eingriffe entstandenes Kunstprodukt ist und daß die rundovale Gestalt der in der Zelle liegenden Viruspartikel der natürlichen Form entspricht Demgegenuber ist zu bedenken, daß die durch ein quaderförmiges Gebilde mit abgerundeten Kanten willkürlich gelegten Schnitte nur in günstigen Fällen annähernd rechteckige Schnittflächen ergeben und daß die von der



Abb 3 Reife Partikel des originären Schweinepockenvirus im Zytoplasma einer Schweinehautepithelzelle Links oben Querschnitt durch ein reifes Virusteilchen Vergr 108 000mal *(Reczko)*

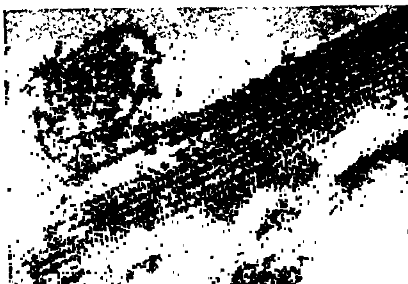


Abb 4 Lamellen mit kristallgitterartiger Struktur im Zytoplasma einer mit dem originären Schweinepockenvirus infizierten Epithelzelle Links oben Entwicklungsform eines Virusteilchens Vergr. 150 000mal (*Reczko*)

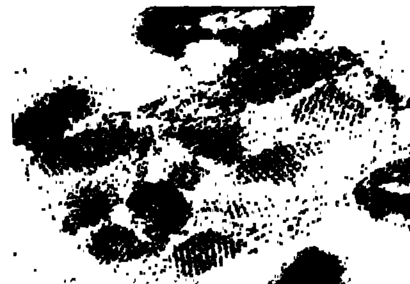


Abb 5 Dichter Körper mit kristallgitterartigen Einlagerungen im Zytoplasma einer mit dem originären Schweinepockenvirus infizierten Epithelzelle An den dichten Korper angelagert Teile reifer Viruspartikel Vergr 200 000mal (*Reczko*)











Präparationsmethode abhängige, mehr oder weniger starke Neigung zur Bildung der Quaderform nur bei den Viren der Pockengruppe vorhanden ist Vielleicht führen hier neue Einbettungsverfahren weiter

Ähnliche Probleme sind in letzter Zeit bei den Adenoviren mehrfach erörtert worden. Nachdem diese Viren, intrazellulär in Dünnschnitten dargestellt, zunächst von rein kugeliger Gestalt zu sein schienen, wurden sie später als vieleckig und schließlich von *Horne* und Mitarbeitern als Ikosaeder beschrieben

Nicht ohne Bedeutung ist die Frage nach der Gestalt der Pockenviren in diagnostischer Hinsicht und bei der Frage der Eingruppierung. Alle bisher untersuchten Virusarten, bei denen die obenbeschriebenen Entwicklungsstufen der Elementarkörperchen beobachtet wurden, haben Quaderform Die einzige bisher bekannte Ausnahme bilden die reifen Teilchen des Stomatitis-papulosa-Virus, die auch in bedampften Tupfpräparaten eine ovoide bis walzenförmige Gestalt aufweisen Das Virus der Stomatitis papulosa wird nach der internationalen Klassifikation noch nicht zu den Pockenviren gerechnet, seine biologischen und morphologischen Eigenschaften, soweit sie bekannt sind, sprechen aber für seine Zugehörigkeit zu dieser Gruppe

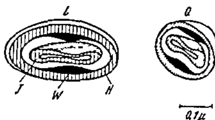
Der Aufbau der Elementarkörperchen

Durch die Anwendung enzymatischer Untersuchungsmethoden wurde eine weitgehende Strukturaufklärung der reifen Vakzine-Virus-Partikel erreicht *Dawson* und *McFarlane* stellten schon 1948 fest, daß die quaderförmigen Teilchen einen zentralen Innenkörper besitzen, der nicht durch Pepsin, wohl aber durch Desoxyribonuklease angegriffen wird *Peters* und Mitarbeiter haben, von diesen Versuchen ausgehend, den Aufbau der reifen Viruspartikel eingehend studiert und kamen zu dem Ergebnis, daß das Vakzine-Elementarkörperchen aus den schon erwähnten vier Anteilen, besteht, nämlich

- aus einer Membran,
- einer peripheren Eiweißschicht,
- einem Kernäquivalent und
- einem Doppelkörper, der ein vom peripher angeordneten Eiweiß unterscheidbares Protein enthält

Auf Grund dieser Befunde und unter Berücksichtigung der aus Dünnschnitten und bedampften Präparaten bekannten Formen hat *Peters* den Aufbau des Vakzine-Elementarkörperchens als quaderförmiges Teilchen schematisch dargestellt Diesem Schema haben *Herzberg* und *Kleinschmidt* ein Modell des Kanarienpockenvirus gegenübergestellt (Abb. 7)

L = Längsschnitt
Q = Querschnitt
J = Innenkörper
W = Wulst
H = Hülle



Modell eines Kanarienpocken-Elementarkörperchens nach Herzberg



Schematische Darstellung eines Vakzine-Elementarkörperchens nach Peters

Abb 7

2. Einschlußkörperchen

Im Verlaufe aller Pockenerkrankungen werden in bestimmten infizierten Zellen sog *Einschlußkörperchen* ausgebildet Sie sind ein wesentliches Charakteristikum der Pocken überhaupt (Abb 8)

Unter Einschlußkörperchen versteht man typische, reproduzierbare Veränderungen im Zytoplasma oder im Kern bzw im Zytoplasma und im Kern bestimmter Zellen, die entweder durch die Einwirkung eines Virus, durch chemisch-physikalische Einflüsse oder durch bislang noch unbekannte Agenzien entstehen

Die Natur der Pockeneinschlußkörperchen war lange nicht bekannt *Guarnieri* selber hielt die von ihm zuerst in der experimentell infizierten Kaninchenhornhaut gefundenen Gebilde fur die Erreger der Variola bzw der Vakzine und deutete sie als Protozoen Seine Auffassung wurde von vielen seiner Zeitgenossen geteilt (*v Wasielewski*, 1901, *Bose*, 1903-04, *Councilman*, *Magrath* und *Brinkerhoff*, 1904) Andere sahen sie als Reizprodukte der Zelle (*Hukkel*, 1898) oder als Degenerationsprodukte der Leukozyten an (*Salmon*, 1897), vermuteten ihre Abstammung von Zentrosomen (*Ferroni* und *Massari*), dachten an ausgetretene Nukleolen (*Babes*, *Copeman* und *Mann*) oder an typische Degenerationsprodukte als Folge einer Zellreaktion (*Süpfle*) In den letzten Jahren stand dann *v. Prowazeks* Theorie im Vordergrund, der in den *Guarnieri*-Körperchen Gebilde sah, die den bisher unbekannten Erreger umhüllen Letztere Ansicht, von den meisten Autoren übernommen ist auch in die Hand- und Lehrbücher eingegangen



Abb 8 Kaninchenkornea mit Vakzinevirus beimpft Proliferation der Epithelzellen Einschlußkörperchenbildung

Durch die modernen Nachweis- und Präparationsmethoden weiß man heute, daß die Pockeneinschlußkörperchen zahlreiche Viruselemente enthalten, die in Form großer Klumpen in der Zelle zusammengeballt sind Über die Feinstruktur dieser im Lichtmikroskop sichtbaren Gebilde sind wir heute durch die Ergebnisse der Elektronenmikroskopie besser unterrichtet *Eaves* und *Flewett* zeigten, daß die bei Geflügelpocken auftretenden *Bollinger*schen Körperchen in der Hauptsache aus dichtgelagerten, reifen Viruspartikeln bestehen Aus den Arbeiten von *Constantin* und *Febvre* und *Bernhard* am *Shope*schen Kaninchen-Fibrom-Virus sowie von *Reczko* am originären Schweinepockenvirus geht hervor, daß sowohl Viroplasmazonen mit frühen Entwicklungsformen, als auch Anhäufungen von reifen Viruspartikeln lichtmikroskopisch als Einschlußkörperchen zur Darstellung kommen können Bei anderen Pockenviren unter Anwendung anderer Versuchsbedingungen muß aber mit unterschiedlichen Ergebnissen gerechnet werden.

Nach der Lage in der Zelle unterscheidet man allgemein

1. Kerneinschlußkörperchen,
2. *zytoplasmatische Einschlußkörperchen*,
3. Einschlußkörperchen in Kern und Zytoplasma.

Die *Pockeneinschlußkörperchen* liegen vorwiegend *intraplasmatisch* Sie sind azidophil Bezüglich Größe, Zahl und Aufbau wie auch Ausbildung in verschiedenen Zellarten bestehen Unterschiede zwischen den einzelnen Pockenarten. Diagnostisch verwertbar sind diese Unterschiede besonders zwischen den Einschlußkörperchen der Variola und Vakzine auf der einen und denen der Kuhpocken auf der anderen Seite Im einzelnen wird hierauf noch eingegangen Die Einschlußkörperchen der Geflügelpocken differieren von denen der anderen Pocken Sie sind stark *fetthaltig* und *färben sich gut* mit Sudan, zudem sind sie wie die anderen auch eosinophil

Die Elementarkörperchen sind *nicht in allen Phasen ein integrierender* Bestandteil der Einschlußkörperchen. Bei der Ektromelie z. B geht die Bildung der *Einschlußkörperchen* zeitlich voraus, dann erst lagern sich in ihnen die Elementarkörperchen ein Hierbei ist allerdings zu fragen, inwieweit *die Elementarkörperchen nicht doch schon als „Vorstufen"* gleich zu Beginn der Einschlußkörperchenbildung vorliegen Anhaltspunkte hierfür gibt es

*Die Einschlußkörperchen enthalten regelmäßig Ribose- bzw. Desoxyribose*nukleotide Sie scheinen sich aus dem *Golgi*-Apparat und aus den Mitochondrien zu entwickeln Bei der Ektromelie ließ sich diese Entwicklung unmittelbar verfolgen Bedeutungsvoll dürfte weiter sein, daß Einschlußkörperchen bislang weder in Knochen-, Knorpel- noch Muskelzellen beobachtet wurden, ferner, daß z T nur einzelne Zellarten betroffen sind Alle diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß enge Beziehungen zwischen den die Einschlußkörperchen auslösenden Agenzien und dem Zellstoffwechsel bestehen

Aus Prioritätsgründen werden die Einschlußkörperchen bei den verschiedenen Pocken wie folgt bezeichnet

Pockenform	*Bezeichnung der Einschlußkorperchen*	*Hauptsachlich betroffene Zellsysteme*
Variola, Alastrim Vaccinia	*Guarnieri*sche Körperchen	Epithel-, Endothel- und Bindegewebszellen
Schafpocken	*Borrel*sche Körperchen	Haut
Geflügelpocken	*Rivolta*sche Körperchen *Bollinger*sche Körperchen *Bollinger-Beuda*sche Körperchen	Epithel-, Endothel- und Bindegewebszellen
Mäusepocken (Ektromelie)	*Birsch-Hirschfeld*sche Körperchen *Marchal*sche Körperchen	Haut und bestimmte innere Organe



Abb 9 Epithelzelle aus der mit dem originären Schweinepockenvirus infizierten Schweinehaut In der Mitte der Zellkern, rechts unten davon Viroplasmazone mit Viruspartikeln in verschiedenen Stadien Darüber Anhäufungen reifer Viruspartikel Vergr 7800mal (*Reczko*)

Neben den intraplasmatischen Einschlußkörperchen werden bei einzelnen Pockenformen auch *intranukleare* ausgebildet Sie wurden bei der Variola, bei Schweine- und Schafpocken beschrieben An ihrer Entstehung dürfte die Wirtsspezies mitbeteiligt sein So entdeckt man die Kerneinschlußkörperchen nur im *variolainfizierten Gewebe von Menschen und Affen*, jedoch nicht in der infizierten Chorioallantoismembran des Hühnerembryos Interessant sind die Befunde bei den Schweinepocken Nach neueren elektronenoptischen Ergebnissen von *Reczko* handelt es sich hier nicht um Kerneinschlüsse, sondern um Kernvakuolen (Abb 9).

Allgemeines zur Pathogenese

Die Auffassung über die Pathogenese der Pockeninfektion hat sich in den *letzten Jahren entscheidend gewandelt Das Pockenvirus breitet sich im Körper* auf zweierlei Weise aus, einmal mit dem Blutstrom und zum anderen örtlich, d h. von der Virusansiedlung aus, unmittelbar in das benachbarte Gewebe.

Der Charakter der Virusausbreitung mit dem Blutstrom reiht die Pockenerkrankung in die durch Stadien ausgezeichneten und mit einer Generalisation verlaufenden sog *zyklischen Viruskrankheiten* ein Die Dauer der Virämie ist dabei in der Regel, im Gegensatz zur Sepsis, immer beschränkt und fur jede Krankheit normiert Die Erreger verschwinden nach einer gewissen Zeit wieder aus dem Blut und siedeln sich entsprechend ihrem Tropismus im Organismus an (Organmanifestation) Von einer bestimmten Erregermenge an erfolgt die Generalisierung Bisher bestand kaum ein Zweifel daran, daß das Virus uber seine Vermehrung an der Eintrittspforte (Primärherd) sich ausbreitet

Fenner zeigte nun an ektromeliekranken Mäusen, daß schon zu Beginn der Inkubationszeit Erreger ins Blut gelangen, so daß sich damit vor die Generalisation noch eine Zwischenphase schaltet von der Eintrittspforte aus entwickelt sich ein erstes virämisches Stadium Das Virus wird im RES, besonders in der Leber, intrazellular eingeschlossen Hier vermehrt es sich stark und generalisiert dann nach Überwinden der Gewebeschranken In dieser Schau würde die Generalisation nicht uber den Primärherd, sondern über das RES erfolgen Die Virämie zu Beginn der Inkubationszeit wäre damit prinzipiell von der späteren Virämie zu trennen, die zur Organmanifestation führt

Wir wiesen bei verschiedenen Vakzinestämmen, beim Kuhpocken- und Mäusepockenvirus, im bebruteten, infizierten Hühnerei einen ähnlichen biphasischen Verlauf der Erkrankung nach mit der Primäransiedlung des Virus an den Inokulationsstellen (Chorioallantoismembranbeimpfung) entwickelt sich die Infektion der Leber und über sie die Ausbreitung des Virus in die embryonalen und außerembryonalen Organe Die Primäransiedlung

und die ihr parallellaufende Infektion der Leber möchten wir als *„primäre Virusphase"*, die folgende Generalisation als *„sekundäre Virusphase"* bezeichnen

Wieweit dieser bei experimentellen Infektionen beobachtete Mechanismus auch bei der natürlichen Infektion zutrifft, wissen wir nicht

Nach *Downie* und *MacDonald* findet bei der Variolainfektion des Menschen eine erste Vermehrung des Virus wahrscheinlich im lymphatischen Gewebe am Orte des Eindringens im Respirationstrakt statt. Auf dem Blutwege erfolgt dann die Infektion der Zellen des RES, in denen sich das Virus stark vermehrt. Dann erst kommt es zu einer zweiten Virämie, die zu den ersten klinischen Symptomen mit folgender Manifestation des Virus auf Haut und Schleimhäuten führt Eigene experimentelle Arbeiten mit Variolavirus an Säuglingsmäusen haben gezeigt, daß die Lunge anscheinend ein besonders bevorzugtes Organ für die Vermehrung dieses Virus darstellt In sämtlichen Passagen war in der Lunge stets der höchste Virustiter vorhanden

Über die Pathogenese der Hühnerpockeninfektion haben eingehend *Mayr* und *Wittmann* gearbeitet Die Hühnerpockeninfektion eignet sich zum Studium der Pathogenese einer Pockenerkrankung besonders gut Die verhältnismäßig lange Inkubationszeit, der langsame Verlauf und der schleichende Charakter der Erkrankung ermöglichen eine bessere und vor allem genauere Analyse des zeitlichen Nacheinanders der Virusbewegungen in den *einzelnen Organen als die anderen Pockeninfektionen Zudem kann auf* breiter, biologisch sicherer Basis am natürlichen Wirt gearbeitet und experimentiert werden

Die Gesetzmäßigkeit im Verlauf einer Pockenerkrankung soll deshalb am *Modell der Hühnerpockeninfektion* näher aufgezeigt werden Man muß sich in allen biologischen Fragen vor Analogieschlüssen hüten In diesem Falle dürfen aber Parallelen gezogen werden, zumal sich die bei anderen Pockenerkrankungen gefundenen, pathogenetischen Gesetzmäßigkeiten alle in das gleiche Bild der zyklischen Erkrankung einordnen lassen

Bei der Hühnerpockenerkrankung kennt man zwei Verlaufsformen die natürliche Infektion, gekennzeichnet durch den plötzlichen Ausbruch der Pocken an Haut und Schleimhaut, und die Impfpocken nach Schutzimpfung mit lebender Vakzine Die *natürliche Erkrankung*, wie sie sich nach einer Ansteckung entwickelt, ist eine zyklische Infektion, gekennzeichnet durch zwei Virämiestadien, von denen das letztere zur Generalisation und damit zum Ausbruch der Pocken führt Für das Zustandekommen der Generalisation ist nicht, wie bisher angenommen, die Virusvermehrung an der Eintrittspforte (Primärherde) verantwortlich, sondern die Vermehrung im retikuloendothelialen System, vor allem in Leber und Knochenmark Diese primär affinen Organe stellen damit den Mittelpunkt des pathogenetischen Geschehens einer Hühnerpockenerkrankung dar Zu ihnen gelangt das Virus von der Eintrittspforte über das Blut (erste Virämie) und vermehrt sich in ihnen noch während und gegen Ende der Inkubationszeit, je

nach Virulenz des betreffenden infizierenden Virusstammes, unterschiedlich stark. Erreicht die Virusvermehrung in diesem Organsystem eine gewisse Höhe, dann überschwemmt das Virus in einer zweiten Virämie (Generalisation) den Körper und siedelt sich bevorzugt in den für die Krankheit typischen Manifestationsorganen an. Anscheinend ist für diese Organmanifestation eine gewisse Virusquantität im Blut notwendig. Die geringen Virusmengen bei der ersten Virämie genügen hierzu nicht. Das Virus muß sich zuerst im RES stark vermehrt haben, um eine Generalisation und damit Organmanifestation zu bewirken. Zeitlich gesehen kann man die beiden Virämiestadien, 1. und 2. Virämie, jedoch nicht scharf voneinander trennen. Sie gehen fließend ineinander über. Die Unterscheidung ist mehr quantitativ, d. h. während der 1. Virämie ist sehr wenig, während der 2. sehr viel Virus im Blut.

Bei der *kutanen Impfinfektion* mit Hühnerpocken entwickeln sich nur Primärherde an der Impfstelle und es kommt zu keiner allgemeinen Erkrankung. Das dürfte sowohl durch den unnatürlichen Infizierungsmodus als auch durch unterschiedliche Virulenz der Virusstämme bedingt sein.

In den ersten Stadien ist der Ablauf des Krankheitsprozesses bei allen Stämmen ohne Rücksicht auf ihre Virulenz gleich. Von der Eintrittspforte, an der sich das Virus bei der experimentellen Infektion laufend vermehrt, gelangt es relativ schnell über das Blut in Leber und Knochenmark (primär affine Organe). Hier entscheidet sich dann das weitere Schicksal des Krankheitsverlaufes.

Bei stark virulenten Stämmen vermehrt sich das Virus nicht nur in den primär affinen Organen, sondern das Infektionsgeschehen schreitet fort. Der sichtbare Ausdruck ist der Ausbruch der Pocken an Haut und Schleimhaut, die bei den Hühnerpocken die Hauptmanifestationsorgane sind. Nach der Generalisation des Virus findet auch eine schwache Virusvermehrung in der Lunge statt. Einschränkend muß hierzu jedoch bemerkt werden, daß die in den Versuchen nachgewiesene Virusvermehrung in der Lunge ebensogut eine Vermehrung in den tieferen Abschnitten der Luftwege sein kann, besonders bei den an der Schleimhautform erkrankten Tieren. Die Ergebnisse der Untersuchungen beziehen sich auf Durchschnittsbestimmungen. Es ist möglich, daß bei geringem Schleimhautbefall in der Lunge keine Titerwerte nachweisbar sind. Auf die Parallelen zur Variolaerkrankung des Menschen sei hier hingewiesen. Eine Sonderstellung nimmt die Niere ein. In ihr treten im Verlauf der Generalisation stets hohe Virustiter auf. Neben einer echten Virusvermehrung dürfte dabei auch noch eine Virusanreicherung eine Rolle spielen, bei der die Niere lediglich im Sinne eines Filters Virus aufspeichert. In den anderen Organen ist wohl im Verlaufe der Generalisation eingeschwemmtes Virus festzustellen, eine echte Virusvermehrung konnte aber nicht beobachtet werden.

Im Gegensatz zum obigen Bild endet bei den *schwach virulenten Impfstämmen* die Infektion nach kutaner Impfung schon bei den primär affinen Orga-

n Dort vermehrt sich aber das Virus nur sehr schwach oder gar nicht Damit die zur zyklischen Infektionskrankheit führende Kette unterbrochen Eine gemeine Pockenerkrankung entsteht nicht

Über die *Verbreitung des Pockenvirus* im Gewebe selbst vom Orte der siedlung aus in die umliegenden Zellen ist noch wenig bekannt Erwähnt eine bei der Pockenschutzimpfung des Menschen öfters beobachtete Impf-mplikation, die sog *Nebenpocken* Sie treten gehäuft und besonders bei rulenten Stämmen auf und beschränken sich stets auf die unmittelbare ngebung der Impfstelle, haben also mit einer generalisierten Vakzine chts gemein Ihre Entstehung kann auf eine Viruswanderung vom Ansied-ngsort direkt ins benachbarte Gewebe zurückgeführt werden In jüngster it haben *Mayr* und *Wittmann* auf das Phänomen von *Ringzonenbildungen* bb. 10) aufmerksam gemacht und dabei die lokale Virusausbreitung im



bb 10 Ringzonenbildung um einen jungen Hühnerpockenherd auf der CAM Es ist erst ein Trübungsring angelegt (*Mayr*)

Gewebe näher untersucht Die Ringzonen lassen sich besonders gut auf der ockeninfizierten Chorioallantoismembran des Huhnerembryos erkennen Es sind konzentrische Trübungsringe um den zentralen Pockenherd Sie bil-den sich sowohl um die primären, als auch um die sekundären Herde und

stellen einen komplexen Vorgang dar Mit ihrer Hilfe ließ sich nachweisen, daß die lokale Virusausbreitung und Vermehrung im Gewebe nicht gleichmäßig und kontinuierlich erfolgt, sondern schubweise. Man gewinnt den Eindruck einer *wellenförmigen Viruswanderung* in die *Peripherie*, wobei konzentrisch angelegte Zonen großer Virusaktivität und somit starker Gewebeschädigung (Trübungsring) abwechseln mit solchen geringerer Virusaktivität und damit schwächerer Schädigung (nicht getrübte Zwischenzonen). Dabei *nimmt die Intensität der Viruswanderung peripherwärts laufend ab und* erschöpft sich schließlich Das Virus wandert also peripherwärts nicht unbeschränkt weiter, sondern der Prozeß stoppt zu einem bestimmten Zeitpunkt Die Gründe hierfür sind unbekannt. Untersuchungen hierüber sind wichtig *und dürften interessante Einblicke in das Virus-Zellsystem vermitteln*

Die Spezifität dieser wellenförmigen, sich peripherwärts allmählich erschöpfenden Viruswanderung im Gewebe konnte in allen Phasen histologisch und biologisch gesichert werden Wir wissen nicht, ob es sich bei diesem Phänomen um Abwehrvorgänge von seiten des Wirtsgewebes oder ob es sich hierbei um ein viruseigenes Geschehen handelt, bei dem evtl auch Interferenzvorgänge oder eine Latenzphase eine Rolle spielen („Selbstbegrenzung des Virus")

Einen weiteren Einblick in den Mechanismus der örtlichen Virusausbreitung wird man mit Hilfe der Gewebekultur gewinnen können Kulturen, bei denen die Zellen durch wiederholte Trypsinandauung aus dem frischen Gewebe isoliert und anschließend nach der *Dulbecco*schen Methode direkt auf der Glasoberfläche der Kulturgefäße gezüchtet werden, scheinen sich hierfür besonders gut zu eignen Die Plaquebildung in derartigen einschichtigen Kulturen liefert das Modell hierfür

Laboratoriumsmethoden zur Differenzierung der Pockenviren

1. Differenzierung im bebrüteten Hühnerei

Variola-, Vakzine-, Kuhpocken-, Ektromelia- und die *Geflügelpockenviren* lassen sich im 10 Tage bebrüteten Hühnerei durch Beimpfung der Chorioallantoismembran differenzieren Diese Art der Differenzierung ist heute die Methode der Wahl Sie ist verhältnismäßig einfach, arbeitet rasch und liefert sichere Ergebnisse (Abb 11, 12 u 13, Tab 1)

Im folgenden werden die Bewertungsgrundlagen hierfür kurz aufgezeigt

Bei allem Gemeinsamen sind die einzelnen Pockenviren nicht gleich, sondern imponieren als selbständige und stabile Viren, die sich im bebrüteten Hühnerei über alle Passagen durch ihre *gleichbleibenden, biologischen Eigenschaften* gut unterscheiden lassen Hierbei eignet sich für die Differentialdiagnose die Beimpfung der Chorioallantoismembran im allgemeinen besser als die Infektion über die Allantoishöhle Zur Unterscheidung zwischen Vakzine- und Kuhpockenvirus *leistet letzere gute Dienste* Regelmäßig und

sicher treten die Unterschiede an der Chorioallantoismembran in Erscheinung Sie laufen durchaus parallel den anderen beobachteten Differenzen, zum Beispiel den Absterbekurven, der Ansiedlung des Virus in den inneren Organen oder den Titerwerten der Gewebe während der einzelnen Infektionsphasen, sie sind aber an der Membran routinemäßig wesentlich leichter zu erkennen Die festzustellenden Differenzen beziehen sich auf·

a) die Inkubationszeit,
b) den Charakter der ektodermalen Veränderungen der Primär- und Sekundärherde,
c) die Lage und Ausbildung der Einschlußkörperchen,
d) die Art und Ausdehnung der im Anschluß an die epithelialen Prozesse anlaufenden, entzundlichen Vorgänge im Mesoderm,
e) den Zeitpunkt des Auftretens der sichtbaren Sekundäransiedlung an der Membran, ferner
f) den Prozentsatz der Generalisation und die jeweilige Quantität derselben

Darüber hinaus ergeben sich feste und verwertbare Differenzen in der Vermehrungsintensität der einzelnen Viren *Die fur die Differentialdiagnose geeigneten Unterschiede* sind in der Tabelle I zusammengestellt.

Für die differentialdiagnostische Bewertung sind die ersten Eipassagen am besten geeignet Nach hohen Eipassagen kann es durch die Steigerung der Virulenz für den Hühnerembryo auch bei anfangs ausschließlich proliferativ wachsenden Viren vereinzelt zu oberflächlichen Gewebsnekrosen kommen, was dann diagnostische Schwierigkeiten bereitet

Das *Vakzinevirus* ist durch den rasch einsetzenden Zellverfall mit viel Zelldetritus und die verhaltnismäßig zahlreichen, aber kleinen, granulierten Einschlußkörperchen charakterisiert, das *Kuhpockenvirus* dagegen durch die stürmisch verlaufenden und lange anhaltenden Epithelproliferationen, die verzögerte zentrale Lysis und die großen, kompakten, homogenen und weniger zahlreichen Einschlüsse Die im Anschluß an die epithelialen Prozesse anlaufenden, entzündlichen Reaktionen haben beim Kuhpockenvirus im Gegensatz zum Vakzinevirus hamorrhagischen Charakter Neben der Differenzierung auf der Chorioallantoismembran ist das unterschiedliche Verhalten nach Allantoishohlenbeimpfung bemerkenswert Das Vakzinevirus haftet am Entoderm ebenso gut wie am Ektoderm, das Kuhpockenvirus dagegen ausgesprochen schlecht Trotzdem stehen beide Viren in allen biologischen Außerungen einander wesentlich näher als den Variola-, Ektromelia- und Geflugelpockenviren Gemeinsam ist beiden der relativ *breite, flachenhafte Charakter der herdformigen Membranläsionen* und der an die Proliferation der Epithelzellen sich regelmäßig, wenn auch mit zeitlichem Unterschied anschließende *zentral beginnende Zellverfall* Bei beiden Viren bilden sich in allen drei Keimblättern Einschlußkörperchen aus Beide Viren vermehren sich außerordentlich schnell und zahlreich, so daß

Tabelle 1 *Schema zur Differenzierung von Viren der Pockengruppe im 10 Tage bebrüteten Hühnerei nach Beimpfung der Chorioallantoismembran (CAM)*

Virus	Optimale Bebrütungstemperatur	Inkubationszeit	Charakter der Primärherde auf der CAM	Einschlußkörperchen	Vorgänge im Mesoderm der CAM	Zeitpunkt, Quantität und prozentuales Zustandekommen der sichtbaren Generalisation auf der CAM	Vermehrungstendenz
Vacciniavirus (Poxvirus offizinale)	37,8° C	20 St	2—3 mm breite, flache *Herde* mit zentraler Nekrose, gut von der Umgebung *abgesetzt*, verschieden starke Eintrübung der Umgebung	klein, azidophil, intraplasmatisch, granuliert, verschiedene Größe, zahlreich	Übergreifen der Ektodermnekrosen, starke Infiltratbildung polymorphkerniger Zellen, Verschieden starke Gefäßwirksamkeit	*ZG 50*: zwischen 58 und 110 Stunden *Quantität*: ++ bis ++++ 100% Generalisation	+++ bis ++++ *kein Ei überlebt* die Infektion
Kuhpocken (Poxvirus bovis)	37,8° C	24 St	Herde wie Vaccinia, jedoch etwas breiter u. *hämorrhagisch*. Proliferationen dauern länger als bei Vaccinia. Zentraler Lyseprozeß *nicht so* deutlich wie bei Vaccinia und später	groß, kompakt, homogen, azidophil, zytoplasmatisch, geringe Anzahl	stark verdickt und zellig infiltriert, Stase und Thrombose in der terminalen Strombahn, starke Gefäßwandschäden mit Blutaustritt	*ZG 50* zwischen 58 und 82 Stunden *Quantität*: ++++ 100% Generalisation	++++ kein Ei überlebt die Infektion

Zeichenerklärung zur Differenzierungstabelle 1:

ZG 50 Zeitpunkt der sichtbaren Generalisation auf der Chorioallantoismembran, bis zu dem mindestens 50% aller geimpften Eier generalisiert sind, bezogen auf 1000 Ei ID 50

Quantität der Generalisierung

+ = Titerwerte veränderter Membranbezirke am Höhepunkt der primären Virusphase nicht über 10^{-3}
++ = Titerwerte veränderter Membranbezirke am Höhepunkt der primären Virusphase nicht über 2×10^{-4}
+++ = Titerwerte veränderter Membranbezirke am Höhepunkt der primären Virusphase zwischen 10^{-4} und 10^{-6}
++++ = Titerwerte veränderter Membranbezirke am Höhepunkt der primären Virusphase zwischen 10^{-6} und 10^{-9}

Fortsetzung von Tabelle 1

Variolavirus (Poxvirus variolae)	35° bis 36° C	30 St	mittelgroße, etwas *erhabene Knötchen* mit schmalem Trübungshof und Ringzonen, *keine zentrale Nekrose*, größer als Ektromelie, kleiner als Geflügelpockenknötchen	wie bei Vaccinia, jedoch nicht so zahlreich	geringe zellige Infiltratbildung, Gefäße prall gefüllt, kein Blutaustritt	*ZG 50* zwischen 80 und 120 Stunden *Quantität* + bis ++++ Generalisiert nicht immer, Passagen können abreißen	+ bis +++ Embryo kann d. Infektion überleben
Ektromelievirus (Poxvirus muris)	35,8° C	20 bis 24 St.	punktförmige kleine *Knötchen*, kompakt und etwas erhaben, keine zentrale Nekrose, Neigung zu konfluierenden Veränderungen	verschieden groß, granuliert, eosinophil, zytoplasmatisch, oft 5 bis 6 in einer Zelle	*geringe zellige* Infiltratbildung, Gefäße erweitert, prall gefüllt und Wandungen z. T. verändert	*ZG 50* zwischen 96 und 120 Stunden *Quantität* ++ bis +++ Generalisiert nicht immer	++ bis +++ Embryo kann die Infektion überleben
Geflügelpockenvirus (Poxvirus avium)	37,0° C	Ab 40 St., längste Zeit bei Taubenpocken	bis zu 5 mm große, kompakte, breite *Herde* mit Trübungshof und Ringzonen. Keine zentrale Nekrose wie bei Vaccinia, Schichtenbildung über den Herden	groß, kompakt, stark fetthaltig, eosinophil, zytoplasmatisch, homogen, nicht zahlreich	Infiltratbildung von Stamm zu Stamm unterschiedlich. In älteren Herden Ödembildung	*ZG 50* 96 bis 168 Stunden *Quantität*. + bis ++++ Generalisiert nicht immer	+ bis ++ Embryo kann die Infektion überleben

Titerwerte von 10^{-7} bis 10^{-8} pro ml keine Seltenheit sind Eine Generalisation erfolgt stets Sie verläuft immer stürmisch, quantitativ jedoch von Stamm zu Stamm verschieden Bei 1000 Ei-ID 50 überlebt gewöhnlich kein Ei die Infektion. Nach Verimpfung konzentrierter Virussuspensionen sterben die Embryonen während der primären, nach Verimpfung hoher Verdünnungen während der sekundären Virusphase ab



Abb 11 Chorioallantoisbild beim Vakzinevirus (*Mayr*)

Die *Ektromelieviren* lassen sich durch das Chorioallantoisbild makroskopisch von den Vakzine-, Kuhpocken- Variola- und auch Geflügelpockenviren unterscheiden Sie bilden die kleinsten knötchenförmigen Herdchen aus Eine

Epithelzerstörung wie bei den Vakzineviren tritt nie auf. Um und unter den infizierten Ektodermzellen laufen die Zellproliferationen weiter, bis sich wieder ein dichter Zellbelag von nichtinfizierten Epithelzellen gebildet hat Zu einer Nekrose des Ektoderms kommt es nur bei niedriger Bebrütungstemperatur Neben dem Ektoderm enthält auch das Mesoderm reichlich Einschlußkörperchen

Die *Variolaläsionen* auf der Chorioallantoismembran sind *proliferativ* und etwas größer als die Ektromelieveränderungen und erscheinen im Gegensatz zur Vakzine nicht als Herdchen, sondern als Knötchen Die Vermehrungsprozesse laufen fast nur ektodermal ab Eine zentrale Nekrose wie bei dem Vakzinevirus tritt nicht auf Das Variolavirus generalisiert nicht immer Die Intensität der Generalisation ist ebenfalls sehr unterschiedlich Der Embryo kann die Infektion überleben In diesen beiden Eigenschaften bestehen vor allem Unterschiede zwischen Variola- und Alastrimvirus Letzteres *ist wesentlich weniger aggressiv* als das Variolavirus. Es läßt sich auch im Dottersack und Amnion bebrüteter Hühnereier züchten Als günstige Bebrütungstemperatur für eine maximale Virusernte erwies sich 35° C Die erreichbaren Titerwerte liegen jedoch niedriger als beim Vakzine- und Kuhpockenvirus, durchschnittlich um ein bis zwei Zehnerpotenzen Die Zeit für ein optimales Ergebnis richtet sich nach der Animpfdosis Mit steigender Menge verkürzt sich die Inkubationszeit



Abb 12 Chorioallantoisbild bei Mäusepocken (*Mayr*)

Die Differenzen zu den *Geflügelpockenviren* sind sowohl von den Vakzine- und Kuhpocken als auch *von den Ektromelia- und Variolaviren aus*gesehen am größten Die Chorioallantoisbilder, eine doppelt so lange In-

3*



Abb 13 Chorioallantoisbild bei Geflügelpocken (*Mayr*)

kubationszeit die niedrigeren Viruswerte der veränderten Gewebe, die hohen Überlebensquoten der infizierten Embryos, die stark fetthaltigen Einschlußkorperchen, das gewebefreundlichere Verhalten und nicht zuletzt der langsame nicht akute Verlauf der Erkrankung unterscheiden die Vogelpockenviren von den anderen Tierpockenviren

Neben dem unterschiedlichen makroskopischen und histologischen Aussehen der Vogelpockenherde sei besonders auf den langsamen Verlauf dieser

Erkrankung im Ei hingewiesen Er steht anscheinend in einem direkten Zusammenhang mit der Virulenz dieser Viren Bei vergleichenden Virustitrierungen der einzelnen embryonalen und außerembryonalen Organe ergibt sich, daß bei der Vogelpockeninfektion sämtliche Viruswerte viel geringer sind als die gleichen bei den Säugetierpocken Setzt man die in den verschiedenen Entwicklungsstadien der Infektion gefundenen Virusmengen der Organe in Beziehung zu der Vermehrungsintensität des betreffenden Virus, dann bekommt man folgende Bewertungsskala *Am schnellsten vermehren sich im bebrüteten Hühnerei die Vakzine- und Kuhpockenviren, am langsamsten die Hühnerpockenviren, zwischen beiden Gruppen stehen die Variola- und die Ektromelieviren*

Nicht alle Erreger vermehren sich im bebrüteten Hühnerei so gut wie die oben besprochene Gruppe Einige der originaren Tierpockenviren haften nicht oder nur sehr schlecht. Dieses Verhalten ist ein gutes Differentialdiagnostikum vor allem gegenüber dem Vakzinevirus, das bei Tieren häufig Erkrankungen hervorruft, welche klinisch von den originären Tierpocken nicht zu unterscheiden sind Charakteristisch ist für bestimmte Viren, daß sie in den ersten Passagen ab und zu am Ei angehen, mit zunehmender Passagezahl aber an Virulenz verlieren und sich dann ab der 5 bis 7. Passage nicht mehr weiterzüchten lassen In der folgenden Tabelle 2 sind die Verhältnisse bei diesen Viren kurz zusammengestellt

Tabelle 2

Pockenviren mit keiner oder schlechter Vermehrung im bebruteten Huhnerei

Virusart	Verhalten im bebrüteten Huhnerei
Originäres Schweinepockenvirus	Geht vereinzelt in den ersten Passagen an Die Herde sind proliferativ, klein und ohne zentrale Nekrose Eine Fortfuhrung in Passagen ist sehr schwierig (*Mayr*)
Originäres Ziegenpockenvirus	*Bakos* und *Brag* gelang die Zuchtung nicht (1957) Nach *Rafyi* und *Ramyar* (1959) ist eine Zuchtung moglich
Originäres Schaf pockenvirus	Vermehrt sich im Ei sehr schlecht [illegible]

2. Differenzierung durch Beimpfung kleinerer Versuchstiere

Neben dem bebruteten Huhnerei lassen sich die einzelnen Pockenviren gut durch ihre unterschiedliche Haftfahigkeit in den kleinen Laboratoriumstieren gegenseitig abgrenzen Die ubliche Applikationsart ist die kutane, eventuell

intrakutane Impfung Dabei wird das Auftreten von Pockenherden an der Impffläche beurteilt Mäuse und Ratten impft man am besten parenteral, intracerebral und intranasal.

Einen Überblick vermittelt die Tabelle 3. Die Eintragungen betreffen nur die Erfolgschancen bei der primären, direkten Animpfung Die Verhältnisse nach Adaptationsmethoden über Wirtswechselpassagen sind davon nicht betroffen Durch genugend lange Anpassungsversuche lassen sich schließlich fast alle Viren auf bestimmte Wirte bringen Differentialdiagnostisch können jedoch nur die primären, direkten Animpfungen berücksichtigt werden.

Tabelle 3.

Unterschiedliche Empfänglichkeit der gebrauchlichen Wirtssysteme für die einzelnen Pockenviren

Virus	Affe (kutan)	Bebrütetes Hühnerei (CAM)	Gewebekultur	Kaninchen kutan	Kaninchen Kornea	Meerschweinchen (kutan)	Maus i. cer.	Maus s. c.	Infant Maus i. p.	Kücken (kutan)	Ratten (kutan)
Variola	+	+	+	—	+	—	—	—	+	—	—
Vaccinia	+	+	+	+	+	+	+ (bestimmte Stämme)	—	+	+	+
Kuhpocken	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	?
Geflugelpocken	—	+	+	—		—	—	—	—	+	—
Schafpocken	—	±	+ (Hod v Schaf)	—		—	—	—	—	—	—
Ectromelia	—	+	+	—		—	+	+	+	—	+
Myxomatose	—	+	+	+		?	?		+ (1 Tag alt)	—	?
Originäre Schweinepocken	—	±	±	—		—	—	—	—	—	—
Originäre Ziegenpocken	—	+ bis —	±	—		—	—	—	—	—	—

3. Differenzierung durch Kreuzimmunitätsprüfungen und serologische Reaktionen

Die wesentlichsten Bewertungskriterien sind aus den speziellen Kapiteln uber die einzelnen Pockenarten zu entnehmen

Von den serologischen Reaktionen haben sich fur die Routinepraxis bewährt der *Neutralisationstest*, die *Komplementbindungsreaktion*, die *Präzipitationsreaktion* in der Agardiffusion und bei den hämagglutinierenden Virusarten die *Hamagglutinations-* und *-hemmungsreaktion*

Für eine schnelle Diagnose wird in der Regel das unbekannte Antigen gegen bekannte Hochimmunseren ausgetestet. In den Fällen, wo spezifische Antikörper schon gebildet sind, muß umgekehrt verfahren werden Eine serologisch verhältnismäßig einheitliche Gruppe bilden das Variola-, Vakzine-, Kuhpocken- und Ektromelievirus Zwischen diesen Viren besteht eine Kreuzimmunität und Kreuzneutralisation Sie verfügen auch über ein gemeinsames Hämagglutinin Bei den anderen Viren sind Hämagglutinine noch nicht sicher gefunden worden Serologisch stehen sie abseits von der obenerwähnten, relativ einheitlichen Untergruppe Die immunologischen und serologischen Reaktionen haben für die Diagnose innerhalb der Pockengruppe somit einen sehr bedingten Wert. Im Prinzip ist nur eine Gruppenunterscheidung möglich Lediglich quantitative Unterschiede können in manchen Fällen ein Hilfsmittel in der Differenzierung sein

B

Die Eigenschaften der Erreger

Zur Erforschung der Pockenviren wurde seit jeher das Vakzinevirus als Modell herangezogen. Es bietet sich dafür an, weil es leicht züchtbar und relativ ungefährlich ist. Man hat das Virus hinsichtlich seiner morphologischen, biologischen, serologischen und chemisch-physikalischen Eigenschaften eingehend studiert. Wenn wir uns auch vor Analogieschlüssen hüten müssen, so ist inzwischen doch experimentell belegt worden, daß viele am Vakzinevirus erworbenen Erkenntnisse auch für die anderen Pockenviren zutreffen. Die folgenden Ausführungen stellen deshalb das Vakzinevirus in den Vordergrund und behandeln daneben das originäre Kuhpockenvirus in einem gesonderten Kapitel. Dadurch soll ein Überblick über die wichtigsten Eigenschaften der Pockenviren vermittelt werden. Ferner werden eigens nur noch das Variola- und Alastrimvirus abgehandelt, da ihnen als Erreger der Menschenpocken eine Sonderstellung zukommt. Auf die Erreger der anderen originären Tierpocken gehen wir hier im einzelnen nicht ein. Hinsichtlich ihrer differentialdiagnostischen Kriterien sind sie schon im allgemeinen Teil erwähnt worden. Die gegenseitigen verwandtschaftlichen Beziehungen finden im klinischen Teil bei den einzelnen Tierkrankheiten Berücksichtigung.

Das Vakzinevirus

1. Morphologie

Untersuchungen am Elektronenmikroskop zeigen das Vakzinevirus im isolierten Zustand in einer anderen Form als unter dem Lichtmikroskop. Es wird nach *Ruska* zu den quaderförmigen Virusarten gerechnet. Demnach haben die *Paschen*schen Körperchen Ähnlichkeit mit backsteinförmigen Gebilden, deren Ecken abgerundet sind.

Größenbestimmungen des Vakzinevirus mit Hilfe des Elektronenmikroskopes ergaben höhere Werte als Messungen mit anderen Methoden. Die Werte belaufen sich für die lange Achse auf 262 mμ±28,2, für die kurze Achse auf 209 mμ±23,9. Das Achsenverhältnis beträgt 1,25±0,124, die Dicke des Virus wird mit 57 mμ angegeben. Mit Hilfe anderer Untersuchungsmethoden wurde das Vakzinevirus in die Größenordnungen von 125 bis 200 mμ eingereiht. Die Dichte des Virus beträgt 1,16, liegt also höher als die von Bakterien mit 1,10.

In der Ultrazentrifuge sedimentieren die isolierten Virusteilchen mit einer diffusen Bande, für die sich eine Sedimentationskonstante von 4910 S errechnet. Das spezifische Volumen beträgt Vo = 0,793.

Im Gewebeverband erscheint das Vakzinevirus in Ultrafeinschnitten mehr oval als quaderförmig Ähnliche Bilder erhält man nach Tupfpräparation Daneben findet man mehreckige und auch runde Gebilde

Das Vakzinevirus ist wie die anderen Pockenviren nach unserem heutigen Wissen neben den Phagen strukturell am höchsten organisiert, sieht man von den umstrittenen, bläschenförmigen Viren der Psittakose-Lymphogranuloma-inguinale-Gruppe ab Sein Aufbau im einzelnen und sein Entwicklungszyklus ist eingehend im allgemeinen Teil besprochen

2. Chemie

Chemisch sind beim Vakzinevirus, wie bei allen anderen Viren, zwei wesentliche Bestandteile nachweisbar Protein und Nukleinsäure (NS) Im Proteinanteil konnten bisher keine auffallenden Unterschiede gegenüber anderen Eiweißstoffen festgestellt werden Die Nukleinsäure ist eine Desoxyribose-Nukleinsäure (DNS) Das Molekulargewicht der bei den kleinen Viren gefundenen DNS beträgt 4×10^6, beim Vakzinevirus dagegen stellt man ein Vielfaches dieses Wertes fest, was auf eine wesentlich höhere Entwicklungsstufe der Pockenviren hinweist Neben Protein und Nukleinsäure enthält das Vakzinevirus offenbar noch andere die Virusfunktion fördernde Bestandteile Eine Elementaranalyse ergibt 33,7 % C, 15,3 % N, 0,57 % P und 0,05 % Cu Das Virus enthält 5,7 % Lipoide, die aus etwa 1,7 % Cholesterin, 2,2 % Phosphorlipoiden und 2,2 % Neutralfett bestehen (nach *Schramm*) Dabei ist nicht sicher, ob das Cholesterin ein wesentlicher Bestandteil des Virus ist Es läßt sich durch Extraktion mit Äther entfernen, ohne daß die Infektiosität des Präparates darunter leidet Der Nukleinsäurebestandteil des Virus soll 5,6 % DNS betragen Wahrscheinlich ist der gesamte Phosphor und Zucker in der DNS-Fraktion gebunden Soweit man Fermente, z T auch Vitamine gefunden hat, wie z B [illegible]

[illegible]

suchungen zeigten in den Virusteilchen weder Zytochrom noch Zytochromoxydase Nach jüngsten Untersuchungen von *Smadel* und Mitarbeitern sollen Biotin und Flavin integrierende Bestandteile des Virus sein

Durch eine alkalische Extraktion des Virus gehen verschiedene, serologisch unterscheidbare K[illegible]
ein Nukleoprote[illegible]
DNS enthält Es [illegible]
pH 8–8,5 Ein weiteres wichtiges Antigen ist das S-Antigen, ein Glykoproteid mit einem Molgewicht von 240 000 Es baut sich aus 16,5 % N und aromatischen Aminosäuren wie Tyrosin, Tryptophan und Phenylalanin auf Als Kohlehydrate fand man Glukosamin und Glukuronsaure Neben diesen beiden Anteilen enthält das Virus noch weitere Antigene, die chemisch aber noch nicht näher untersucht wurden

Eine wichtige Komponente des Vakzinevirus ist das *Hämagglutinin* Es ist nicht, wie vielfach angenommen, mit dem S-Antigen identisch. Das Vakzinehämagglutinin enthält eine Lipid-Komponente, die für seine biologische Aktivität grundlegend sein soll Isoliertes Hämagglutinin wird durch hochgereinigte Lecithinase C inaktiviert.

3. Biologie

Sobald das Virus in eine empfängliche Zelle eingedrungen ist, sie also infiziert hat, kommt es zu einer *Transformation* der Zelle in eine andere mit neuen Eigenschaften Diese synthetisiert nicht mehr ausschließlich die für ihr eigenes Fortleben notwendigen Stoffe, sondern dient der Virusreproduktion Es ist in der Zelle ein neues, biologisches System entstanden, das wir *Virus-Wirt-System* nennen

Der Aufbau eines Virus-Wirt-Systems beginnt mit dem Eindringen des Virus in empfängliche Zellen Unter natürlichen Bedingungen geht dieser Phase die *Adsorption* des Virus an die Zelloberfläche voraus Die Adsorption dürfte beim Vakzinevirus, wie zunächst bei allen Viren, ein reversibler, elektrostatischer Vorgang sein, dem eine Bindung von Oberflächenkomponenten des Virus mit solchen der Zellmembran folgt Die Zeit für eine Virusadsorption ist meist sehr kurz, wobei der Adsorptionsmechanismus eng mit dem Eiweißanteil des Virus zusammenzuhängen scheint Des weiteren spielen bei der Adsorption Temperatur, Wasserstoffionen- und Salzkonzentration eine wichtige Rolle Über die Art der Bindung des Vakzinevirus an die Zelloberfläche weiß man noch wenig Das Vakzinevirus gehört zu den bereits hochorganisierten Viren Es dürfte in seinem komplexen Aufbau bereits Strukturen entwickelt haben, die speziell für die Adsorption entscheidend sind Wie bei den Myxoviren denkt man dabei an das Hämagglutinin

Beim Durchtritt durch die Zellmembran oder beim Eindringen in die Zelle scheint das Vakzinevirus seine Individualität vollkommen zu verlieren Es ist kurz nach dem Eindringen in der Zelle nicht mehr nachweisbar. Man glaubt daß das Virus sich in seine Untereinheiten aufspaltet Die für den Erhalt des Virus und seine neue, spezifische Reproduktion in der Zelle verantwortliche Substanz, wahrscheinlich die Virus-Desoxyribonukleinsäure, dürfte dann den Impuls zur Virusneuproduktion geben

Vom Eindringen des Virus in die Zelle bis zum Auftreten neuer infektiöser Viruspartikelchen vergeht eine gewisse Zeitspanne, während der man keine infektiösen Viruseinheiten in der Zelle feststellen kann. Diese nichtinfektiöse Spanne nennt man *Latenzzeit*

Beim Vakzinevirus ist die Latenzzeit im Gegensatz zu anderen Viren relativ lang Sie beträgt bei Beimpfung der Chorioallantoismembran des Hühnerembryos 8 Stunden (*Overman* and *Tamm*, 1957) Bei Infektion der Kaninchenkornea dauert sie 12 Stunden (*Kabanova* und Mitarbeiter, 1958) Nach einer Infektion von HELA-Zellkulturen läßt sich erstmals nach 14 Stunden infektiöses Virus auffinden (*Magee* und *Sagik*, 1959)

Während der Latenzzeit ändert sich der Stoffwechsel der Zelle grundlegend In isolierten CAM-Zellen fängt der O_2-Verbrauch nach der Vakzineinfektion zu steigen an, noch ehe infektiöses Virus erscheint. Der eiweißbildende Apparat wird stark stimuliert Dies äußert sich in einer Vergrößerung des Nukleus und schließlich in einer Zunahme des Zelleibes, d h in einer Erhöhung der Gesamtmenge an Eiweiß und Nukleinsäure je Zelle Das Maximum der Nukleolargröße fällt zeitlich ungefähr mit dem Maximum des O_2-Verbrauches zusammen und liegt vor oder in den frühen Stadien des Auftretens infektiöser Virusteilchen

Mikroskopisch tritt schon kurze Zeit nach der Infektion eine Vergrößerung der Zelle mit deutlicher Vergrößerung der Kerne und Nukleolen ein, wobei zahlreiche Mitosen zu beobachten sind In dem infizierten Gewebeverband kommt es zu einer starken Proliferation der Zellen In und zwischen den Zellen bilden sich kleine Vakuolen aus, die bald an Zahl zunehmen und größer werden Mit ihnen vergrößert sich die Zelle weiter

Die Bildung des Virusmaterials während der Eklipse geht also mit einer Anregung der Nukleinsäure- und Eiweißsynthese im Zellkern und Plasma der Wirtszelle einher

Die Vermehrung des Virus in der Zelle ist vor allem mit Hilfe von Ultrafeinschnitten im Elektronenmikroskop verfolgt worden Es kommt bei der *Vermehrung* des Vakzinevirus zu einem bestimmten *Entwicklungszyklus*, der anscheinend fur alle Pockenviren gleich ist, und an dessen Ende erst das infektiöse Viruselementarkörperchen steht Im einzelnen wurde hierauf bereits im allgemeinen Teil eingegangen (s „elektronenmikroskop Untersuchungen")

Reife Virusformen treten frühestens 8–10 Stunden p inf auf Nach dem ersten Erscheinen der reifen Formen nimmt die Zahl der Virusteilchen im Plasma der Zelle rasch zu Im Kern der Zelle erscheint Virusantigen erst viel später, etwa nach 48 Stunden (Korneainfektion des Kaninchens) Nach 72 Stunden ist schließlich die ganze Zelle mit Virusantigen ausgefüllt (Nachweis durch fluoreszierende Antikörper)

Das Prinzip einer *getrennten Synthese der Virusaufbaustufen* dürfte auch beim Vakzinevirus vorherrschen Die Pockenviren enthalten keine Ribonukleinsaure, sondern Desoxyribonukleinsäure (DNS) Ultrahistologische Studien beim Molluscum-contagiosum-Virus legen nun den Verdacht nahe, daß die DNS im Kern der Zelle synthetisiert wird, während sich die anderen Virusstrukturen im Plasma entwickeln, wobei die Mitochondrien eine bedeutende Rolle spielen Erst wenn die DNS in geeigneter Weise in die plasmazytären Virusanteile eingebaut wird, ist ein reifes, infektiöses Viruselementarkörperchen entstanden.

Die sich an die Latenzzeit anschließende *Periode der schnellen Zunahme von neugebildeten Viren* erwies sich in jedem Falle als eine logarithmische Phase Die Kinetik entspricht einer autokatalytischen Reaktion Während dieser Phase schwankt die Zeit, die für eine Verdoppelung der Zahl der Virus-

partikelchen nötig ist je nach der Art des Wirtssystems zwischen 8 und 16 Stunden Nachdem die Virusvermehrung in der Zelle ihren Höhepunkt erreicht hat, hält sich die Virusmenge dort eine bestimmte Zeit in annähernd gleicher Höhe (*Virusplateau*).

Die Freigabe, *Elution*, der neugebildeten Virusteilchen ist bei den Pockenviren anders als bei den meisten anderen Virusarten. Für die Pockenviren ist allgemein charakteristisch, daß das Virus nicht spontan aus der infizierten Zelle abgegeben wird Auch für das Vakzinevirus trifft dies zu In Form der Einschlußkörperchen wird das Virus in der Zelle fixiert und gelangt erst dann nach außen, wenn die Zelle nekrotisch wird und zerfällt Oft bleibt jedoch die durch die Virusvermehrung geschädigte und degenerierte Zelle in ihrem pathologisch veränderten Zustande im Gewebeverband erhalten Diese Zellen geben das Virus ebenfalls nicht spontan nach außen ab

Dieses Verhalten der Pockenviren ist für die Antikörperstimulierung, für die Epidemiologie und für eine optimale Virusgewinnung aus infizierten Geweben oder aus Zellkulturen, z. B zum Zwecke einer Impfstoffherstellung, von Bedeutung

4. Virustoxin

Es mehren sich Beobachtungen, daß bei der Vermehrung des Vakzinevirus toxische Substanzen im Gewebe am Orte der Virusvermehrung auftreten Wahrscheinlich sind diese Substanzen in das Virus selbst eingebaut Impft man Gewebekulturen mit einem hochkonzentrierten Virusmaterial, dann kommt es sehr schnell zu einem toxischen Effekt in den Kulturen, ohne daß zu dieser Zeit schon eine Virusvermehrung hierfür verantwortlich gemacht werden kann Der toxische Effekt stellt sich frühestens nach 45 Minuten, spätestens nach 2 Stunden ein

Nach *Brown*, *Mayyasi* und *Officer* ist das Virustoxin empfindlich gegen Wärme, Formalin, U V -Bestrahlung und wird durch spezifisches Immunserum neutralisiert Die Toxizität ist gegenüber U V jedoch mehr resistent als die Infektiosität Der toxische Faktor sedimentiert mit dem Virus und ist nicht mit dem S-Antigen vergesellschaftet

In vivo durfte beim Tier der toxische Faktor des Vakzinevirus für das oft bei Vakzineinfektionen beobachtete, hämorrhagische Zustandsbild (infantile Maus) verantwortlich sein Das Toxin scheint gefäßwirksam zu sein und zu einer Schädigung der Kapillarwände zu führen (*Mayr*)

Vishmi und *Bernkopf* wiesen beim Vakzinevirus ebenfalls einen toxischen Faktor nach Er schädigte bzw zerstörte Zellkulturen aus Peritonealexsudat weißer Mäuse und Suspensionen von menschlichen Leukozyten Das Toxin sedimentierte wieder mit dem Virus. Es blieb [illegible] bestimmten U V - Bestrahlung aktiv während di[illegible] ität [illegible] ich schon ver-

5. Rekombination

Infizieren 2 Pockenviren eine Zelle, so kommt es vor, daß sie gelegentlich während ihrer intrazellulären Synthese einzelne Eigenschaften miteinander austauschen. Die Zelle entläßt dann neben Viren, die den beiden infizierenden Stämmen gleichen, auch Viren mit neuen Eigenschaften, mit Eigenschaften von dem einen und von dem anderen Elternvirus. Diesen Vorgang bezeichnen wir als *Rekombination*. Die Rekombination zwischen verschiedenen Vakzinevirusstämmen ist *Fenner* gelungen. Die Rekombinanten enthielten Eigenschaften der beiden Elternstämme.

6. Antigene Struktur

Die antigene Funktion des Vakzinevirus wird in erster Linie durch zwei Antigenkomplexe gestaltet, die beide virusspezifisch sind. Der eine ist eng mit dem infektionsfähigen *Viruselementarkörperchen* verbunden und von ihm nicht zu trennen. Er enthält das infektiöse Prinzip, das immunisierende Antigen, das virusgebundene, komplementbindende Antigen (V- oder g-Antigen), das Hämagglutinin und eine wirtsspezifische Antigenkomponente. Der andere Antigenkomplex entsteht zwar ebenfalls bei der Virusvermehrung, ist aber nicht an das Elementarkörperchen gebunden, leicht und jederzeit von ihm abzutrennen und isoliert zu gewinnen. Er wird allgemein als freilöslicher, sogenannter *S-Antigenkomplex* bezeichnet. Während den Träger des virusgebundenen Antigenkomplexes das aktive Viruskörperchen darstellt, ist der S-Antigenkomplex an niedermolekulare, biologische Einheiten gebunden. Sie lassen sich nicht mit dem Virus bei 20 000 UpM ausschleudern oder mit ihm absorbieren. Sie sind nicht infektiös, und es ist nicht möglich, damit zu immunisieren, sie geben aber eine positive Komplementbindungsreaktion.

Zum komplexen Antigenbild des Vakzinevirus gehört weiter die Fähigkeit, Hühnerblutkörperchen zu agglutinieren und im infizierten Wirtsorganismus die Bildung von spezifischen, die Agglutination hemmenden Antikörpern anzuregen. Das hämagglutinierende Prinzip beim Vakzinevirus ist strukturell nicht einheitlich, sondern besteht aus zwei verschieden degradierbaren Komponenten, und zwar aus einem an das Viruselementarkörperchen gebundenen und einem vom Virus abtrennbaren Hämagglutinin. Letzteres hängt substantiell jedoch nicht mit dem S-Antigen zusammen. Größenmäßig ordnet es sich zwischen Virus und S-Antigen ein.

Schließlich ist in der komplexen Struktur des Vakzinevirus noch ein wirtsspezifisches Normalkomponenten-Antigen verankert, das sowohl in fester Bindung mit dem Virus als auch frei vom Virus abtrennbar auftritt.

7. Antikörper

Die komplexe, antigene Funktion des Vakzinevirus führt im Verlaufe einer Infektion zur Ausbildung qualitativ verschiedener, virusspezifischer Antikörper. Für den Immunisierungsvorgang am wichtigsten sind die *neu-*

tralisierenden Antikörper Mit Hilfe der Komplementbindungs- und Hämagglutinationshemmungsreaktion lassen sich dann weitere Antikörper nachweisen. Komplementbindende S-, und V- und *hämagglutinationshemmende Antikörper*. Durch die Präzipitationsreaktion erfaßt man schließlich die *präzipitierenden* Antikörper.

Im Verlaufe jeder Vakzineinfektion werden in empfänglichen Organismen virusneutralisierende Antikörper gebildet Ausbildung, Verweildauer und Ausscheidung sind einmal vom Wirt, zum anderen von der Art der Infektion und ihrer Schwere abhängig. Das Verhältnis der Immunität zu den virusneutralisierenden Antikörpern ist in zahllosen Experimenten untersucht worden Ohne die Ergebnisse im einzelnen zu besprechen, kann heute zusammenfassend festgestellt werden, daß zwischen dem Vorhandensein virusneutralisierender Antikörper und der Immunität eine enge Beziehung besteht. Die neutralisierenden Antikörper bilden die Grundlage der humoralen Immunität Sind sie in einem Organismus vorhanden, so ist dieser gegen eine nachfolgende natürliche Infektion immun Der umgekehrte Schluß ist jedoch nicht möglich Es gibt Fälle, bei denen sich keine neutralisierenden Antikorper nachweisen lassen — was nicht besagt, daß keine vorhanden *sind — und trotzdem noch eine solide Immunität besteht*

Bei der Vakzineinfektion werden, wie bei allen Pockenkrankheiten, im Vergleich zu anderen Virusinfektionen relativ wenig virusneutralisierende Antikörper gebildet Es wird diskutiert, ob dieses Verhalten ursächlich mit der Formung der Einschlußkörperchen zusammenhängt (*Mayr*) Über die Entwicklung virusneutralisierender Serumantikörper bei vakzineinfizierten Menschen haben vor allem *Downie*, *McCarthy* und Mitarbeiter gearbeitet

Neben den neutralisierenden sind die hämagglutinationshemmenden Antikörper von besonderer Bedeutung. Auch sie werden bei jeder Vakzine- und Variolainfektion ausgebildet Der virusneutralisierende ist mit dem agglutinationshemmenden Antikörper nicht identisch, wie wir in jüngsten Arbeiten beweisen konnten Mit Antihämagglutininen haben sich besonders *Collier* und Mitarbeiter beschäftigt Pockenrekonvaleszenten hatten hohe Hemmungstiter Mit Büffelvakzinepulpamaterial gelang es, beim Kaninchen durch i p Injektion Antihämagglutinine (A H) zu erzeugen Die A H bildende Fähigkeit blieb beim Vakzinevirus erhalten trotz Erhitzung auf 56° C Bei 63° C verschwinden nach den Verfassern eventuelle unspezifische Hemmstoffe

Collier kontrollierte 4000 revakzinierte Personen auf ihren Hemmungstiter Er fand, daß im 1 und 2 Monat nach der Revakzinierung das Maximum lag *während es später zu einem Absinken des Titers kam* Nach 1—2 Jahren wurden bei 30 % der Untersuchten keine Hemmwerte mehr gefunden Nach 3 und mehr Jahren waren bei ³/₄ der Revakzinierten die Antistoffe verschwunden 2 % der untersuchten Personen vermochten trotz positiver Hautreaktion keine Antihämagglutinine zu bilden Der Autor stellt fest, daß die Hautreaktion von dem nachgewiesenen Serumtiter unabhängig ist

Untersuchungen an etwa 2000 Variolapatienten ergaben höhere Antihämagglutinintiter. Die Ausbildung der Antihämagglutinine begann schon während der Inkubationszeit und erreichte einen Höhepunkt zwischen dem 13 und 15 Tag. *Collier* gibt der Varioladiagnostik mittels des Hemmungstestes gegenüber anderen Untersuchungsmethoden (*Paul*scher Versuch, Komplementbindung) den Vorrang

In jüngster Zeit haben wir (*Herrlich, Mayr* und *Munz*) über diese Probleme weitergearbeitet Hierbei ergaben sich keine sicheren Anhaltspunkte für eine Beziehung zwischen hämagglutinationshemmenden Antikörpern und Immunität Ließen sich im Serum agglutinationshemmende Antikörper nachweisen, so war der betreffende Organismus gegen eine nachfolgende Infektion zwar in der Regel immun, selten nur teilimmun Umgekehrt traten aber auch Fälle auf, in denen keine Hämagglutinationshemmungstiter im Serum erschienen, der betreffende Organismus aber trotzdem immun war

Die gegen das V- und S-Antigen gerichteten Antikörper verhalten sich anders Zunächst ist von Bedeutung, daß sie nicht in jedem vakzineinfizierten Organismus ausgebildet werden Bei der Vakzineinfektion des Kaninchens und bei der Variolainfektion des Menschen entstehen S-, V-, präzipitierende und hämagglutinationshemmende Antikörper Letztere erreichen dabei die höchsten Werte, die niedrigsten zeigen die S-Antikörper Am längsten verweilen im Blut der infizierten Kaninchen die hämagglutinationshemmenden Antikörper, die S-Antikörper verschwinden verhältnismäßig rasch

Bei vakzineinfizierten, jungen Affen kam es nach unseren Versuchen im Verlauf der Erkrankung nur zum Auftreten von V-, präzipitierenden und hämagglutinationshemmenden Antikörpern Auch hier blieben letztere am längsten im Blut, während die V-Antikörper, deren Werte sehr niedrig lagen nach ungefähr 200 Tagen p i ausgeschieden wurden

Die Erstimpfung von ausgewachsenen Affen und von Kleinkindern führte regelmäßig nur zur Produktion von Antihämagglutininen Vereinzelt treten jedoch auch komplementbindende und präzipitierende Antikörper auf

Nach dem bisherigen Stand der Forschung darf man annehmen, daß zwischen dem Antikörperbild und dem Verlauf einer Virusinfektion gewisse Parallelen bestehen Vermehrung und Ausbreitung des Virus, sowie unterschiedlicher Organbefall dürften hierbei eine gewisse Rolle spielen Nach unseren Versuchen werden bei der Vakzineinfektion des Kaninchens, Affen und Menschen unterschiedliche Antikörperbilder gefunden Es ist verlockend, daraus nun zu schließen, daß entsprechend diesem andersartigen serologischen Verhalten auch die Pathogenese der Vakzineinfektion des Kaninchens, des Affen und des Menschen unterschiedlich ist Die Vakzineinfektion des Kaninchens würde sich ihrem serologischen Charakter nach eher der Variolainfektion des Menschen nähern *Bei beiden Infektionen werden alle vier* Antikörperarten im Verlaufe der Erkrankung ausgebildet Die Vakzineinfektion des Menschen scheint dagegen in anderen Bahnen zu verlaufen

Bei ihr kommt es bei ungestörtem Impfverlauf fast nur zur Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern und Antihämagglutininen. Es ist möglich, daß dieses unterschiedliche Verhalten mit der Vermehrung und Ausbreitung des Vakzinevirus im Menschen zusammenhängt.

Die hämagglutinationshemmenden Antikörper erscheinen nach einer Primovakzination von Säuglingen gewöhnlich um den 10. bis 11. Tag p. vacc. Zu gleichen Zeit lassen sich auch virusneutralisierende Antikörper nachweisen. Beide Antikörperarten nehmen dann laufend zu und erreichen etwa zwischen der 3. und 4. Woche ihren Höhepunkt. Am längsten verweilen die neutralisierenden Antikörper im Blut. Die Titer sind dabei jedoch sehr niedrig. *Downie* konnte noch 10 bis 20 Jahre nach der Erstimpfung geringe Mengen virusneutralisierender Antikörper im Blut von Menschen finden.

Der Nachweis von präzipitierenden und komplementbindenden Antikörpern nach der Erstimpfung von Säuglingen gelingt nur selten. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die Antikörperbildung von Säuglingen möglicherweise anders abläuft als bei Kleinkindern und Erwachsenen. Mit zunehmendem Alter scheint die Bildung von Präzipitinen stärker angeregt zu werden. Bei Säuglingen findet man öfters vor der Vakzination schon Antikörper im Blut. In den von uns untersuchten Fällen war interessant, daß bei einigen Säuglingen, die a priori vorhanden gewesenen Antikörper nach der Erstimpfung abnahmen oder sogar verschwanden, und zwar sowohl die Antihämagglutinine als auch die Präzipitine.

Inzwischen konnten wir auch eine Reihe von Impfschäden serologisch näher untersuchen (*Herrlich*, *Mayr* und *Epp*). Dabei ließen sich im Unterschied zu dem serologischen Verhalten bei normalem Impfverlauf gehäuft Präzipitine zwischen dem 17. und 22. Tag p. vacc. nachweisen. Bei einem Enzephalitisfall, dessen Serum am 8. und 22. Tage p. vacc. untersucht wurde, war der Präzipitationstest auch schon am 8. Tage positiv, ebenso bei einem Kinde, das am 1. Tage p. vacc. Krampfanfälle hatte und dessen Serum 12 Tage nach der *Impfung gewonnen worden war. Die hämagglutinationshemmenden* und komplementbindenden Antikörper verhielten sich dagegen in diesen Fällen normal. Bei 11 postvakzinalen Enzephalitisfällen fanden sich im Liquor Antihämagglutinine.

8. Tenazität

Bei der Beurteilung der Widerstandsfähigkeit eines Virus gegenüber *äußeren Einflüssen ist grundsätzlich zu unterscheiden*, ob sich das Virus im isolierten Zustand, im Gewebeverband oder in einer bestimmten Lösung befindet. Im isolierten Zustand, z. B. in wäßrigen Lösungen, ist das Virus besonders empfindlich. Schon durch eine geringe Viskositätserhöhung des Mediums, wie sie z. B. durch Zusatz von Eiweiß, Serum, Glyzerin usw. erreicht wird, steigert sich die Stabilität des Virus ganz erheblich. Der übliche Pockenimpfstoff, insbesondere die Dermovakzine, enthält in Form von Glyzerin und Zelleiweiß solche stabilisierenden Elemente. Die folgenden An-

gaben über die Widerstandsfähigkeit des Vakzinevirus betreffen im wesentlichen Erfahrungen mit solchen Impfstoffen Dies ist bei den Daten über die Tenazität mit zu berücksichtigen

a) *Physikalische Einflüsse*

Austrocknung verträgt der Vakzineerreger sehr gut und sehr lange Bekannt ist die Art der Konservierung der humanen Lymphe in früherer Zeit durch Antrocknung an Elfenbeinstäbchen; die angetrocknete Lymphe blieb sehr lange virulent Eingetrockneter Eiter von Pockenpusteln war noch nach Jahren bei Verimpfung wirksam, an Kalkbewürfen angetrocknet, bewahrt der Erreger seine Wirksamkeit mindestens 6 Monate

Paschen konnte mit 220 Tage alten, bei Zimmertemperatur im diffusen Tageslicht aufbewahrten Impfpustelborken von Kindern und Kälbern erfolgreich impfen

Gegenuber Wärme ist das Vakzinevirus zwar empfindlich, jedoch ist es relativ stabiler als die anderen Viren Die Wärmeempfindlichkeit ist im flüssigen Zustand groß und nimmt mit der Trocknung ab Eine beliebte Konservierung des Virus ist deshalb die Lyophilisation

Gegen Kalte ist das Vakzinevirus in jeder Form außerordentlich widerstandsfähig Diese Eigenschaft ist von unschätzbarem Wert für die Lymphegewinnungsanstalten Vakzinerohstoff behält in gefrorenem Zustande seine Wirksamkeit nahezu unbegrenzt Die optimalen Gefriertemperaturen liegen zwischen –20 und –68° C

Nach *Santori* schadigt Druck von 300 bis 400 Atmosphären das Vakzinevirus nicht v *Prowazek* setzte mit Vakzine infizierte Hornhäute unter Benutzung einer Art von *Atwood*scher Fallmaschine einem Druck von 3000 Erg aus, ohne daß die Hornhaut ihre Infektiosität einbüßte

Diffuses Tageslicht beeinträchtigt allmahlich die Virulenz der Glyzerinlymphe, man bevorzugt deshalb als Behälter braune Gläser bzw Kapillaren

Glyzerinlymphe, die mit 1 % Eosin gemischt war, wurde nach 48stündiger Sonnenlichteinwirkung unwirksam (*v Prowazek*)

Green fand, daß auch gelbes, blaues und grunes Licht ohne Einfluß auf den Erreger ist, gegenüber ultravioletten Strahlen ist er aber sehr empfindlich *Friedberger* und seine Mitarbeiter *Yamamoto* und *Mironescu* untersuchten den gemeinsamen Einfluß von einigen Farbstoffen und Licht auf das Vakzinevirus Methylenblau und Sonnenlicht schädigten weder allein noch gemeinsam die Virulenz der Lymphe im Verlaufe von 3 Stunden Eosin in der Verdunnung 1 2000 tötet das Virus, jedoch nur bei Mitwirkung von Sonnenstrahlen Besonders groß war die „photodynamische Wirkung des Neutralrots auf das Vakzinevirus, das noch in Verdunnung von 1 auf 10 Millionen unter gleichzeitiger Einwirkung intensiver Sonnenstrahlen das Virus abtotete, wahrend der Farbstoff an sich, selbst in 100 000fach stärkerer Konzentration bei der maximalen Versuchsdauer (7 Stunden) ohne

Einfluß war, und auch das Sonnenlicht allein in dieser Zeit keinen wesentlichen Einfluß ausübte. Für den Eintritt der photodynamischen Wirkung ist die Anwesenheit von Sauerstoff notwendig. *Herzberg* hat im Gegensatz zu den Ergebnissen der obigen Autoren gefunden, daß Methylenblau in Verdünnung 1 : 20 000 000 das Vakzinevirus bei Tageslicht in einer Stunde und in Konzentration 1 : 1 000 000 bei direktem Sonnenlicht in 30 Sekunden tötet. Nach dem gleichen Autor vernichtet Sanoflavin in Verdünnung 1 : 50 000 000 das Virus in einer Stunde bei Tageslicht.

b) Chemische Einflüsse

Das Vakzinevirus ist glyzerinresistent. Die Resistenz besteht jedoch nur bei niedrigen Temperaturen. Warmes Glyzerin (37 °C) schädigt das Virus. Durch Chloroform wird das Virus aufgespalten und verliert dabei seine Infektiosität und seine antigenen Eigenschaften.

Gordon fand, daß 1 % hypermangansaures Kali das Vakzinevirus tötet und daß letzteres gegen Säuren, Azeton und Methylalkohol empfindlicher ist als gegen Basen und Äthylalkohol.

Nach *Heervagen* wird das Vakzinevirus durch 3 ‰ Sublimat abgetötet. *Schill* referiert, daß Sublimat 1 : 2000 das Vakzinevirus innerhalb einer halben Stunde vernichtet, wohingegen Verdünnungen von 1 : 20 000 und 1 : 40 000 im Verlaufe von 30 Minuten seine Entwicklung unterbrechen, es aber im Zeitraum von 18 Stunden noch nicht völlig unwirksam machen.

Silbernitrat 1 : 2000 tötet es in 18 Stunden und hemmt in Verdünnung von 1 : 20 000 seine Entwicklung. Bei Desinfektion von Räumen vernichtet Formaldehyd das Vakzinevirus in 30 Minuten. Antiformin 1 : 2000 und Arsenik in Verdünnung 1 : 600 inaktivieren das Virus innerhalb von 18 Stunden, Saponin 1 : 200 binnen einer halben Stunde.

Das Optimum der pH-Resistenz liegt bei den Pockenviren zwischen 5 und 9. Im alkalischen Bereich gehen diese Viren weniger schnell zugrunde als im sauren Milieu. Zwischen pH 2 und 3 kommt es sehr schnell zu einer völligen Inaktivierung, ebenso bei pH-Werten über 11,5.

Nach *Gonnert* besitzen einige der üblichen Desinfektionsmittel nur bei geeigneter Konzentration eine Wirkung gegen Pockenviren, so z. B. Delegol, Formol, Kaliumpermanganat, Kresolseifenlösung, Lysol und Cephirol. Von den neueren im Handel befindlichen Mitteln sollen wirken: V 9 H, V 101 und V 116, dann Phenol-Lysoform, S ', ferner Riseptin.

Eine einwandfreie chemotherapeutische oder antibiotische Wirkung auf das Vakzinevirus ist bis jetzt von keinem Handelspräparat bekannt.

9. Die Möglichkeiten der Züchtung

Das *Vakzinevirus hat ein sehr breites Wirtsspektrum*. Seine Züchtung gelingt deshalb leicht in den verschiedensten Wirten und Zellen. Das Virus vermehrt sich im allgemeinen gut und erreicht in den infizierten Geweben Titer bis zu 10^{8}/0,1 ml.

Züchtung im bebrüteten Hühnerei

Für die Züchtung des Vakzinevirus erwies sich das bebrütete Hühnerei als sehr geeignet. Der sich im Ei entwickelnde Hühnerembryo stellt mit seinen außerembryonalen Anhangsgebilden ein nahezu ideales Kulturmedium dar. Die Eikultur half bei der Lösung vieler Probleme der Vakzineforschung mit. Sie ist für das Routineverfahren, etwa bei der Virusanzüchtung aus menschlichen oder tierischen Ausscheidungen, für die Diagnose, für die Wertbestimmung und Titrierung, zur Gewinnung großer Virusmengen, z. B. für eine Impfstoff- und Antigenherstellung, ebenso geeignet wie für die Zwecke der Grundlagenforschung. Die Vorteile, die der Hühnerembryo bietet, sind im wesentlichen folgende: befruchtete Hühnereier sind in großen Mengen relativ billig zu haben und können in jedem Labor künstlich bebrütet werden. Eier aus gesunden Geflügelfarmen ermöglichen ein primär steriles Experimentieren direkt im Labor, die Pflege und Wartung von Versuchstieren entfällt, da der Hühnerembryo im Dotter und Eiweiß genügend Nährstoffe vorfindet. Die individuellen Schwankungen von Tier zu Tier bezüglich Resistenzlage und Abwehrbereitschaft fallen bei bebrüteten Hühnereiern, die im Brutschrank unter sehr einheitlichen Bedingungen gehalten werden, weitgehendst weg. Der wichtigste Vorteil liegt jedoch in der hohen Empfänglichkeit des embryonalen Gewebes für die Vakzineinfektion. Es steht Gewebe aller drei Keimblätter zur Verfügung, das beimpft werden kann. Schließlich ist noch von Bedeutung, daß der Hühnerembryo nicht in der Lage ist, Antikörper gegen das Virus auszubilden. Das Virus kann sich uneingeschränkt vermehren und Virustiter bis 10^{-8} sind keine Seltenheit.

Infektionsversuche an bebrüteten Hühnereiern sind erstmals 1905 durchgeführt worden. In die praktische Viruslaboratoriumsarbeit wurde der Hühnerembryo jedoch erst 1931 eingeführt.

a) Nach Beimpfung der Chorioallantoismembran

20 bis 21 Stunden p. i. zeigt die Inokulationsfläche der Chorioallantoismembran je nach dem Verdünnungsgrad des Animpfmaterials entweder gleichmäßige, flächenförmige leicht wolkige Trübungen oder einzelne kleine graue knötchenförmige *Herde*, die an Größe zunehmen.

Histologisch sieht man das von *Herzberg* bereits 1936 für die Vakzineinfektion der Chorioallantoismembran beschriebene, typische Bild. Entsprechende Objektträgerausstriche lassen kräftig angefärbte Elementarkörperchen erkennen. Innerhalb dieser Bebrütungszeit stirbt keiner der geimpften Embryonen an der Vakzineinfektion ab. Aus den Trübungen gestalten sich kleine stecknadelkopfgroße, flachige Herdchen, die sich bei enger Lagerung (hohe Impfkonzentration) als eine konfluierende, einheitlich grau getrübte Fläche scharf von der Umgebung absetzen. Bei stärkeren Verdünnungen finden sich nur

einzelne, jedoch deutlich ausgebildete, kleine, graue, flächige Effloreszenzen, die bereits eine beginnende zentrale Nekrose erkennen lassen Daneben gibt es mannigfache Übergänge. Das Mesenchym beteiligt sich bis zu diesem Zeitpunkt kaum *an den Veränderungen. Letztere betreffen lediglich das* Ektoderm der Membran. Sie sind durch die bekannte Hyperplasie mit anschließender Nekrose charakterisiert.

Zwischen dem 2 und 3 Bebrütungstage werden *entzündliche Veränderungen sichtbar. Bei* sehr virushaltigem Animpfmaterial sterben die Eier in diesem Stadium der Infektion bereits ab. Je nach der im Animpfmaterial enthaltenen Virusmenge variiert in diesem Stadium das Chorioallantoisbild zwischen gut abgesetzten Einzelherden und großflächigen, konfluierenden Veränderungen.

Am 2. Tage p. i. sieht man typische *Einschlußkörperchen* in den Epithelzellen der Chorioallantoismembran. Sie zeigen sich als kleine, frei im Plasma liegende, zum Teil perinukleär oder paranukleär angeordnete, azidophile, granulierte, zytoplasmatische Kugeln von verschiedener Größe und Zahl. Da der zentrale Lysisprozeß der stark vermehrten und degenerierten Epithelzellen sehr rasch einsetzt, finden sie sich meist nur noch in den intakten Zellen am Rande des Zelldetritus. Hier lassen sie sich massenhaft nachweisen. Makroskopisch ist der Zerfallsprozeß eine zentrale Nekrose des flachen und etwas breiter gewordenen Vakzineherdes Bei allen den 2 Tag überlebenden Membranen treten am 3 Tage die sekundären entzündlichen Veränderungen in den Vordergrund Die Nekrosen der breiter gewordenen Herde werden intensiver und greifen auf die tiefer liegenden Zellschichten über Das zugehörige Mesoderm ist verdickt und infiltriert, allerdings in stark wechselnder Intensität und Menge. Im Exsudat fallen viele, überwiegend polymorphkernige Zellelemente auf. Die Gefäße erscheinen weit und zum Teil prall mit Blutkörperchen gefüllt Zu Blutaustritten kommt es jedoch nicht. Die Gefäßwandungen sind in ihrer Intima wie auch in den tieferen Wandschichten unauffällig. Das Entoderm ist erheblich verbreitert und proliferiert Einschlußkörperchen beobachtet man sowohl im Mesoderm (Endothel, Fibroblasten) als auch im Entoderm *Damit entwickeln sich beim Vakzinevirus in allen drei Keimblättern Einschlußkörperchen* Makroskopisch ist das um und zwischen den Herden gelegene Gewebe getrübt Das Gefäßsystem tritt stark hervor Im allgemeinen sind die entzündlichen Veränderungen bei den verschiedenen Eiern und auch in den einzelnen Passagen gleich Vereinzelt werden aber innerhalb großer Eiserien qualitative Unterschiede beobachtet Sie treten plötzlich auf, beschränken sich meist auf einige Eier, verschwinden aber in den *folgenden* Passagen Sie reichen von abnorm schwachen bis zu überaus starken Reaktionen mit Beteiligung der ganzen Membran, *nehmen jedoch niemals hämorrhagischen Charakter* an

Die meisten Eier sterben am 3 Tage p i ab Sie überleben nur bei niedrigen Infektionsmengen um 10 bis 100 ID_{50} Bei diesen kommt es gegen

Ende des 3 und zu Beginn des 4 Tages über die Generalisation des Virus im embryonalen Blutkreislauf (siehe unten) zur ersten makroskopisch sichtbaren *Sekundäransiedlung* an den Membranen Das Virus siedelt sich dabei am Entoderm zuerst an Die Generalisation folgt den Gefäßen Es werden davon betroffen die Chorioallantois, das innere Blatt der Allantois mit der Eiweißsackallantois, ihre Septen, besonders stark an der Umschlagstelle zum äußeren Blatt, die Dottersackmembran und schließlich das Amnion, hier sehr deutlich nur die vaskularisierte Zone und das Anastomosengebiet. Es bilden sich zahlreiche kleine, sekundäre Proliferationsknötchen Sie verflachen nach 1 bis 2 Tagen zu typischen Vakzineherdchen mit zentraler Nekrose, erreichen jedoch nie die Große der Primärherde

Im Embryo selbst ist das Virus wesentlich fruher vorhanden So konnte es in der Leber in großen Mengen bereits zwischen 24 und 48 Stunden p i nachgewiesen werden

Die quantitative Prüfung am Ende des 3 Tages ergibt eine ganz ungleichmäßige Virusmengenverteilung in den befallenen Organen Den höchsten Titer findet man in *Leber und Knochenmark*, es folgen mit Abstand Magen-Darm-Tractus, Niere, Lunge, Milz und Herz Der frühzeitige Befall von Leber und Knochenmark äußert sich in einer enormen Schwellung Die Leber ist nach 72 Stunden doppelt so groß wie normal In allen betroffenen Organen ist das Gefäßsystem mitbeteiligt Vor allem um die kleinen Blutgefäße entwickeln sich ausgedehnte, perivaskuläre, zellhaltige Infiltrate. Der Virusgehalt der primär affinen Organe nimmt in den ersten 3 Tagen laufend zu An den Schleimhauten des oberen Abschnittes des Digestionstractus kann man frühestens nach dem 4 Tage lokale, vakzinale Veränderungen beobachten Die sekundäre Viruslokalisation an den Schleimhäuten und an der Haut des Embryos läuft demnach parallel der Sekundäransiedlung an den außerembryonalen Membranen

Alle Eier, welche durch eine geeignete, niedrige Virusanimpfdosis die ersten 3 Tage überleben, gehen im Laufe der sekundären Phase spätestens bis zum 7 und 8 Tage p i. ein

Überblickt man den Ablauf der Vakzineinfektion, so entwickelt sich mit der Primäransiedlung des Virus an den Inokulationsstellen die Infektion von Leber und Knochenmark Dort findet nachweislich eine Virusvermehrung statt Zwischen dem 3 und 4 Tage kommt es dann regelmäßig zur sekundären Virusausbreitung im ganzen Embryo und seinen Anhangsorganen *Die Primäransiedlung ist dabei charakterisiert durch die epithelialen Veränderungen und durch die sich daran anschließenden entzundlichen Reaktionen* Quantitative Unterschiede sind die Folge verschiedener Virusanimpfkonzentrationen Sie beziehen sich in erster Linie auf die Absterbekurven der Eier und auf die Primärveränderungen an den Membranen vom 1 bis 3 Tag p i Bei hohen Impfdosen sind die Primarveranderungen konfluierend, sonst bilden sich nur einzelne Herde Zum anderen wird der Charakter der Vakzine-

infektion vereinzelt auch durch den Wirtsorganismus beeinflußt Diese Veränderungen beschränken sich auf den Entzundungsprozeß Sie lassen sich durch ihr sporadisches Auftreten innerhalb großer Untersuchungsreihen und schließlich durch neue Eipassagen klären In den ersten Passagen können jedoch die beschriebenen Nekrosen noch nicht so typisch ausgeprägt sein

b) *Nach Beimpfung der Allantoishohle*

Der Infektionsablauf nach Beimpfung der Allantoishöhle (Entoderm) gleicht zeitlich wie pathogenetisch dem Bilde nach der Chorioallantoismembranbeimpfung

Zum Zustandekommen der Infektion sind keine größeren Virusmengen erforderlich als bei der Membraninokulation Alle Stämme verhalten sich annahernd gleich Lediglich bei Hoden- und Neurostammen scheint die Infektion relativ besser anzugehen Mit der Primäransiedlung des Virus am Entoderm (Innenauskleidung der Allantoishöhle) entwickelt sich regelmäßig auch die Infektion von Leber und Knochenmark und uber sie die Generalisation des Virus in alle embryonale und außerembryonale Organe

Primär siedelt sich das Virus bevorzugt an den *Umschlagstellen des außeren und inneren Allantoisblattes zu den Septen* an Die Primärherde bilden sich dadurch an besonders unübersichtlichen Stellen und können so leicht der Beobachtung entgehen Sie sind makroskopisch ebenso typisch aufgebaut wie die Herde der Chorioallantoismembran, erreichen aber nicht ganz ihre Große An den Allantoisblättern erscheinen sie als gut von der Umgebung abgesetzte, leicht getrubte, runde, stecknadelkopfgroße, flache Herdchen mit deutlicher, oft sehr breiter Nekrose Am Übergang zu den Septen nehmen sie mehr proliferativen Charakter an Die Infizierungsweise nach Beimpfung der Allantoishohle erfolgt gewöhnlich über die *Adsorption* des Virus an das Entoderm der Membranen, die den Harnsack bilden Bei der Pockeninfektion laßt sich dies dadurch gut verfolgen, daß im Brutei regelmaßig an der Eintrittspforte des Erregers ein Primärherd entsteht Eine Infizierung des Bruteies ohne Primarherd findet man kaum Nach Allantoishöhlenbeimpfung treten die Primärherde am Entoderm der Harnsackwandungen und Harnsacksepten auf Gelegentlich kommt es jedoch zugleich zu einer *Inokulation* der Membran Sie fuhrt zu einem Primärherd an der Infektionsstelle Vom Entoderm greift der vakzinale Prozeß auf Mesoderm und Ektoderm uber Die Gefaßwirksamkeit der einzelnen Stämme tritt deutlich heraus Zur Differentialdiagnose der entzundlichen Veränderungen speziell einer evtl gefaßschädigenden Komponente, ist die Hohlenbeimpfung deshalb etwas besser geeignet

Trotz Infektion uber die Allantoishöhle und Ansiedlung des Virus am Entoderm bekommt man aus der Allantoisflüssigkeit keine höhere Virusausbeute als nach Membranbeimpfung

c) Titerbestimmung

Das bebrütete Hühnerei eignet sich hervorragend für die Bestimmung der Virusmenge. Man benutzt hierzu die Chorioallantoismembranbeimpfung. Die Impfmenge pro Verdünnung beträgt 0,1 ml pro Ei. Die Auswertung erfolgt entweder nach der Pockenherdzählmethode von *Burnet* oder nach der ID 50-Bestimmung von *Reed* und *Muench*. Bei ersterer zählt man die in den letzten Grenzverdünnungen noch auf der Membran auftretenden Primärherde und errechnet dann die Durchschnittswerte. Bei der ID 50-Bestimmung werden nicht die einzelnen Vakzineherde auf der CAM gezählt, sondern nur beurteilt, ob die Infektion in den einzelnen Verdünnungen noch angeht oder nicht. Der Titer gibt dann die Grenzverdünnung an, bei der noch 50% der Eier positiv reagieren. Nach unseren vergleichenden Untersuchungen eignet sich die ID 50-Bestimmung für die Virustitrierung besser als die Pockenherdzählmethode.

Bei der Beurteilung von quantitativen Virusmessungen ist das Verhältnis physikalische Viruseinheit zu Virusinfektionseinheit von Bedeutung. Bei Titrierungen auf der CAM des Hühnerembryos sind etwa 3,4 bis 12 physikalische Viruseinheiten für eine Infektionseinheit notwendig (elektronenoptisches Verfahren). Bei einer kutanen Titrierung des Vakzinevirus auf der Kaninchenhaut sollen demgegenüber etwa 8 bis 64 physikalische Einheiten einer Infektionseinheit entsprechen. Je nach Verfasser schwanken die Angaben in ziemlich weiten Grenzen.

Züchtung in der Gewebekultur

Die Züchtung von Vakzinevirus in Gewebekulturen und die Impfstoffherstellung aus ihnen ist nicht neu. Zahlreiche Arbeiten sind hierüber veröffentlicht worden. Die Züchtung gelingt verhältnismäßig einfach und ist in den verschiedensten Zellen möglich.

Man hat auf dem Gebiete der Zellzüchtung in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt. Die Möglichkeit, größere Zellmengen aus frischem Gewebe durch wiederholte Trypsinandauung zu isolieren und dann direkt auf der Glasoberfläche zur Vermehrung zu bringen, hat zusammen mit der Verwendung von Antibiotika die Methodik ganz wesentlich vereinfacht. Man hat weiterhin versucht, permanente Zellstämme zu erhalten, die das Arbeiten erleichtern. Verbreitet ist der Zellstamm HeLa, der aus einem menschlichen Zervixkarzinom isoliert wurde. Bekannt sind auch die Zellinien von *Chang*, die sich von kindlichem konjunktivalem Gewebe und menschlichen Nieren herleiten. Das Virus reichert sich bei der Vermehrung in den Einschicht-Zellkulturen im Medium an und die Viruseernte ist demnach sehr leicht. Bei der Ernte von Virus aus vakzinevirusinfizierten Gewebekulturen ist jedoch wichtig, daß das Virus nur sehr langsam in das Medium abgegeben wird und bevorzugt in den Zellen zurückbleibt. Nur bei totaler Lysis der

Kulturen ist das gesamte Virus im Medium enthalten Beim Arbeiten mit Vakzinevirus ist es deshalb ratsam, vor der Viruseernte die Kulturzellen so aufzuschließen, daß das Virus frei wird und ins Medium gelangen kann

Der Wert der Gewebekultur für die Vakzineviruszüchtung wurde schon frühzeitig erkannt *Ishigami* (1902), welcher davon ausging, daß der Vakzineerreger sich außerhalb des Organismus infolge Fehlens lebender Zellen nicht vermehren könnte, unternahm die ersten In-vitro-Züchtungsversuche indem er Epithelzellenexplantaten bakterienfreie Lymphe zusetzte Eine länger dauernde Virusvermehrung in vitro wurde jedoch erst möglich nachdem es gelungen war, explantierte Zellen passagenweise zu züchten (*Steinhardt* u a, 1913, *Parker* und *Nye*, 1925; *Haagen*, 1928).

Fast 40 Jahre lang hat man die Möglichkeit der Züchtung von Vakzinevirus in Gewebekulturen keinesfalls voll ausgenutzt Es lassen sich hierfür mehrere Gründe anführen Zunächst war es schwer, beim Anlegen von Gewebekulturen ohne bakterielle Verunreinigung zu arbeiten Dies war nur in für steriles Arbeiten besonders eingerichteten Speziallaboratorien möglich Mit der Entdeckung der Antibiotika hat sich dies schlagartig geändert Gibt man wirksame Antibiotika zum Medium, das zur Ernährung der Kulturen benutzt wird, dann kann man die Zellen nicht nur bakterienfrei zücht[en] sondern sie auch lange keimfrei erhalten Besonders zweckmäßig ist der An[ti]biotikazusatz bei der Anzüchtung des Virus aus keimhaltigem Ausgangsmat[e]rial, wie Pusteln, Sputum und anderen Körperflüssigkeiten Früher waren de[r]artige Virusisolierungen in Gewebekulturen nicht möglich Ein zweiter Grun[d] der den Gebrauch von Gewebekulturen verzögerte, liegt wohl darin, daß vie[le] Forscher mit der bisher üblichen Viruszüchtung im kleinen Versuchstier u[nd] Hühnerembryo zufrieden waren Ein dritter Grund dürfte darin zu such[en] sein, daß es viele Jahre nicht möglich war, in Gewebekulturen einfache u[nd] zuverlässige Kennzeichen für eine erfolgte Virusvermehrung zu finden

Als Zeichen einer Vermehrung des Vakzinevirus in Gewebekulturen ga[lt] zunächst das Erscheinen der *Einschlußkörperchen* in den infizierten Zelle[n] *Rivers*, *Haagen* und *Muckenfuss* (1929) sowie *Haagen* (1931) berichteten üb[er] das Vorhandensein dieser Körperchen in den Kulturen Nach neuere[n] Untersuchungen treten Einschlußkörperchen nicht nur in Epithelkulture[n] sondern auch in anderen Zellen, z B Fibroblasten, auf

Ungefähr zur Zeit des letzten Krieges wurde man auf andere pathologisch[e] Veränderungen aufmerksam Man fand Zellen die unter dem Einfluß de[r] Virusvermehrung degenerierten und sich gelegentlich auflösten Als man di[e] Bedeutung dieser Befunde erkannte, sicherte man bald die Virusspezifität de[s] *Zellverfalles bei zahlreichen, infizierten Gewebekulturen Man hatte* ein brauchbares Diagnostikum für die Vermehrung von Virus in Gewebekulturen in die Hand bekommen, den sogenannten *zytopathogenen Effekt* In den i[n] jüngster Zeit entwickelten „Einschicht"-Kulturen (sog Monolayers) wurd[e] nun dieser zytopathogene Effekt nach allen Richtungen hin in Abhängigkeit von Virus und Zellart studiert, und bald konnte eine ganze Skala von

charakteristischen Zellveränderungen angegeben werden, die auch für das Vakzinevirus ein sicheres Diagnostikum zur Messung der Virusvermehrung und Virusaktivität in den Gewebekulturen abgaben Die Priorität, einen *zytopathogenen Effekt* im heutigen Sinne beschrieben zu haben, dürfte *Albert Fischer* in Anspruch nehmen können Er hat bereits 1931 in Reinkulturen von Irisepithel und Fibroblasten nach Infektion mit Vakzinevirus einen Zerfall der Epithelkulturen gesehen, während die Fibroblasten weiterwuchsen

Es sind im wesentlichen drei Arten von Gewebekulturen, die bei der Vakzineviruszüchtung Verwendung finden

Die erste Art sind die *Plasmakulturen* Bei dieser Technik werden die zerkleinerten Gewebestückchen in einer Plasmaschicht als Stützgerust gezüchtet Das Gewebestückchen wird dabei an der Wand der Züchtungsgefäße durch ein Plasmakoagulum fixiert Als Plasma eignet sich am besten Hühnerplasma Es wird aus der Karotis von Hähnen gewonnen und in feinparaffinierten Gläsern aufgefangen oder mit dem gerinnungshemmenden Heparin versetzt Sobald es auf eine normale, nichtpräparierte Glasfläche oder mit Gewebestuckchen bzw -saft in Beruhrung kommt, koaguliert es, wobei eine gallertige Schicht entsteht, welche als Stütze für aussprossende Zellen dient Als Nährmedium gebraucht man physiologische Salzlösungen, die einen Zusatz von Serum-Embryonalextrakt enthalten Die Plasmakulturen sind echte Gewebekulturen Aus den eingebetteten Ausgangsgewebestückchen wachsen allmählich neue Zellen heraus

Die Plasmakulturen gaben der Vakzineviruszuchtung einen gewaltigen Auftrieb Zahlreiche wichtige Probleme, wie z B Tropismus und gewebliche Immunität, wurden studiert Von den Arbeiten seien besonders die von *Parker* und *Nye* (1926), *Haagen* (1928), *Nauck* und *Paschen* (Versuche mit Eintropfenkulturen 1932) sowie von *Carell* und *Rivers* (Züchtung in Carellschalen 1927) erwähnt *Das Virus konnte mit einem guten Erfolg in Kaninchengewebe* (Kornea, Hoden), in Hühnerembryonalgewebe, Fibroblastenkulturen verschiedener Tierarten sowie Rattenleukozyten gezüchtet werden

Das am wenigsten komplizierte Verfahren stellt der sog *Maitland-Kulturtyp* dar Er wurde viele Jahre lang zur Züchtung einer großen Zahl verschiedenster Viren herangezogen Zum Anlegen dieser Kulturen bringt man 15–30 kleine Gewebestückchen in die flache Schicht eines passenden Mediums Man benutzt dazu einfache Mischungen gewisser anorganischer Salze, sog physiologische Losungen, wie z B Tyrodelösung, mit Zusatz von Serum In diesem Kulturmedium halten sich die Gewebestückchen lange am Leben. Vereinzelt findet auch eine geringgradige Zellvermehrung statt Die Stoffwechselvorgänge in den Zellen laufen weiter Auf dieser Grundlage konnten Hoden, Nieren, Leber und Milz verschiedener Tiere für die Vakzineviruszuchtung verwendet werden

Die dritte Kulturart, die sich heute weitgehendst durchgesetzt hat, da sie erhebliche Vorteile gegenuber den ersteren bietet, ist die *Einschicht-Zellkultur*

Sie wird nach der Trypsinierungstechnik von *Dulbecco* angelegt und stellt eine echte Zellkultur dar, d h sie entsteht durch die schnelle Vermehrung einzelner Zellen, die in einem geeigneten Medium auf der Glasoberfläche eines Kulturgefäßes zu einem dichten Zellrasen auswachsen Hierzu isoliert man die Zellen aus dem frischen Gewebe durch wiederholte, schonende Trypsinandauung und züchtet sie anschließend direkt auf der Glasoberfläche der Kulturgefäße. Eine Verwendung von Plasma als Stützsubstanz entfallt Zum Trypsinieren wahlt man eine so niedrige Trypsinkonzentration, i d R 0,25% Trypsin, daß wohl die *Interzellularsubstanz verdaut wird,* wodurch die Zellen sich einzeln aus dem Gewebeverband herauslösen, die Zellen selbst aber unbeeinflußt bleiben und ihre Teilungsfähigkeit beibehalten Die einzeln im Trypsinwasser schwimmenden Zellen zentrifugiert man aus, wäscht sie mehrmals und resuspendiert sie dann in einem geeigneten Anzuchtmedium 1 ml soll etwa 500 000 bis 800 000 Zellen enthalten Die Medium-Zellsuspension pipettiert man in Glasgefäße und stellt sie in den Brutschrank Nach kurzer Zeit sedimentieren die Zellen auf den Glasboden, beginnen sich zu teilen und bilden bald einen dichten, enggefügten Zellrasen Zur Anzüchtung benutzt man ein Medium, das gewöhnlich aus einer physiologischen Salzlosung, 5–10% Serum und 0,5% Laktalbumin besteht Dieses Medium besitzt alle für die Vermehrung der Zellen notwendigen Aufbaustoffe Als Zusatz enthält es einen Farbindikator, Phenolrot, der die mit ph-Verschiebung verbundene Vermehrung der Zellen anzeigt, und fur die Sterilität kleine Mengen Penicillin und Streptomycin Nach 1 bis 3 Tagen wird das verbrauchte Medium durch ein neues ersetzt In der Zwischenzeit hat sich meistens schon ein dichter Zellrasen auf der Glasoberfläche *ausgebildet Die Beimpfung der Kulturen erfolgt direkt in das* Medium

Bei der Vakzinevirusvermehrung in den nach *Dulbecco* angelegten Zellkulturen kommt es zu einem deutlich sichtbaren, zytopathogenen Effekt, der in der Regel zu einer vollkommenen Kulturzerstörung führt Hierdurch wird die Virusvermehrung sichtbar Derartige Kulturen eignen sich deshalb besonders gut zur quantitativen Bestimmung infektiöser Viruseinheiten und werden heute mehr und mehr zur Titrierung des Vakzinevirus und auch zur Wertbestimmung von Impfstoffen herangezogen Man arbeitet dabei mit dem sog *Plaquetest*

Bei diesem Test verwendet man eine Schicht von Zellen, die man auf dem Boden einer Petrischale anzuchtet und dann mit der auszutestenden Virusverdunnung beimpft Nachdem die Virusteilchen an die Zellen adsorbiert worden sind, entfernt man das flüssige Nährmedium und überschichtet die Zellen statt dessen mit Agar, der Nahrmedium enthält Dadurch wird erreicht, daß die neu entstehenden Virusteilchen sich nicht über die ganze Fläche ausbreiten sondern am Orte ihrer Entstehung verbleiben und hier nur die benachbarten Zellen befallen konnen Man erhalt somit Nekroseherde, die man durch An*färben der lebenden Zellen* mit Vitalfarbstoffen deutlicher hervorheben kann und allgemein als *Plaques* bezeichnet Die Zahl der Plaques entspricht der Zahl

der vorhandenen infektiösen Virusteilchen in einer gegebenen Verdünnung Es ließ sich nachweisen, daß ein Plaque durch ein einziges Virusteilchen hervorgerufen wird und demnach nur die Nachkommen dieses einen Teilchens enthält Dieses Verfahren bietet zusätzlich die Möglichkeit, beim Vakzinevirus genetisch einheitliche Stämme zu gewinnen, was wiederum bei der Herstellung von Impfstoffen wichtig sein kann

Das Vakzinevirus läßt sich in folgenden nach der *Dulbeccoschen* Trypsinierungstechnik hergestellten, direkt auf der Glasoberfläche gezüchteten Zellkulturen gut zur Vermehrung bringen

in Zellkulturen aus embryonaler Rinderzunge, Muskulatur und embryonaler Rinderhaut,

in Zellkulturen aus dem Amnion von Rinderembryonen,

in Zellkulturen aus Nieren vom Schwein, Rind, Kalb, Kaninchen, Schaf, Reh, Affen und von der Maus,

in Zellkulturen aus Hühnerembryonalgewebe,

in Zellkulturen aus menschlichem fetalem Gewebe,

in HeLa- und ähnlichen Zellen

Das breite Wirts- und Zellspektrum des Vakzinevirus erlaubt eine Züchtung auf fast allen Zellarten Oben sind nur die gebräuchlichsten Methoden aufgezählt Besonders geeignet für eine Vakzineviruszüchtung sind z B noch *Lungenkulturen* und *Zellkulturen* aus *Hoden-* und *Ovarialgewebe* der verschiedensten Tierspezies

Der zytopathogene Effekt nach der Beimpfung obiger Kulturen zeigt zwei verschiedene Verlaufsformen Bei der ersten beginnt der Prozeß mit einer typischen Abkugelung der Zellen, der sich dann die Lysis anschließt (Abb 14 a–c) Diese Form findet man besonders bei der Vakzineviruszüchtung in Nierenkulturen Bei der zweiten Form der zytopathogenen Verände-

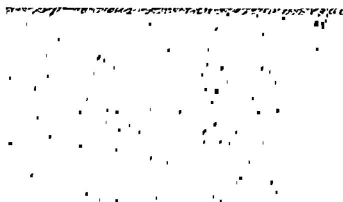


Abb 14 a Normale Kultur



Abb 14b Abkugelungsphase

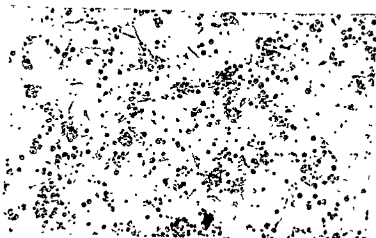


Abb 14c Totale Kulturzerstörung

Abb 14 Verlauf des zytopathogenen Effektes bei der Züchtung des Vakzinevirus in Kulturen aus Zungengewebe vom Rind (1 Verlaufsform) *(Mayr)*

rungen fehlt die Abkugelungsphase An ihre Stelle tritt als erstes Symptom der Virusvermehrung eine andersartige Degeneration Die Zellen quellen auf, erhalten unscharfe Ränder und granulieren (Abb 15a–c) Auch diese Phase fuhrt schließlich zu vollkommenem Zellverfall Den genannten Verlauf bemerkt man bei der Vakzineinfektion von Hühnerembryofibroblasten

Abschließend sei noch auf die Forschungen über *Immunitätsreaktionen* in Gewebekulturen eingegangen Sie haben bis jetzt keine übereinstimmenden

Ergebnisse erbracht Die Versuche sprechen teils für das Vorhandensein einer zellulären Immunität, teils dagegen Kulturen aus Plasma- und Korneagewebe von immunisierten Tieren oder auch normale Gewebearten, denen Immunserum zugeführt wurde, unterdrückten das Viruswachstum nicht Nach Aufzeichnungen von *Rivers* und *Ward* überlebte das Vakzinevirus in Kulturen von immuner Kornea und immunem Plasma 48 Stunden Typische Läsionen mit *Guarnieri*schen Körperchen kamen zwischen 24 und 48 Stunden vor Wenn immunes Korneagewebe in normalem oder antivakzinem Plasma



Abb 15a Normale Kultur



Abb 15b Beginnender zytopathogener Effekt

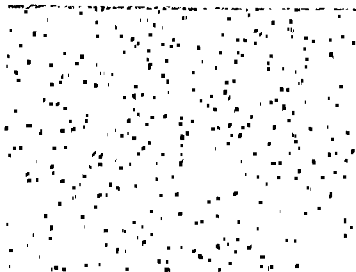


Abb 15c Totale Kulturzerstorung

Abb 15 Verlauf des zytopathogenen Effektes bei der Züchtung des Vakzinevirus in Hühnerembryo-Fibroblasten-Kulturen (2 Verlaufsform) (*Mayr*)

verwendet wurde, so zeigte sich nur eine milde oder überhaupt kei Reaktion *Rivers* und *Ward* stellten folgende Hypothese auf Hat sich d Virus mit der Zelle verbunden, so kann es durch Zugabe immuner Sul stanzen nicht mehr neutralisiert werden

Zuchtung im Versuchstier

a) im Kaninchen

Das Vakzinevirus kann zur Züchtung im Kaninchen auf die ver schiedenste Weise inokuliert werden Die üblichen *Infizierungsmethode* sind kutan intrakutan, korneal, intravenös, intrazerebral, zisternal und intratestikulär Die anderen parenteralen Applikationsarten, ebenso wie di perorale Infizierung, haben praktisch wenig Bedeutung

Die Vakzineviruszuchtung im Kaninchen dient einmal dem Zwecke de Virusvermehrung und Virusdiagnose Sie wird weiter herangezogen für di Wertbestimmung einer Pockenvakzine, fur Wechselpassagen Kalb-Kanin chen-Kalb, zur Aufrechterhaltung der Virulenz einer Dermovakzine, für quantitative Virustitrierungen, fur qualitative Differenzierung verschiedener Stämme, fur Neutralisationsteste und fur Immunserumgewinnung, für die Virusisolierung fur Studien uber die Biologie des Virus u a Früher



Abb 16 Intrakutane Vakzineinfektion beim Kaninchen
Typ 1 milde Verlaufsform



Abb 17 Intrakutane Vakzineinfektion beim Kaninchen
Typ 2 breite zentrale Einschmelzung

wurde das Kaninchen auch zur Gewinnung keimfreier Vakzinen benutzt. Es entstanden die Neurovakzine (fortlaufende Züchtung im Gehirn) und die Hodenvakzine (fortlaufende Züchtung im Hoden).

Intrakutane Infektion (Methode nach *Groth*, Abb. 16 u. 17)

Für die *intrakutane Impfung* werden die Tiere einheitlich am Rücken mit Kalziumhydrosulfid enthaart und 24 Stunden später geimpft. Dabei werden 0,1 ccm so intrakutan injiziert, daß eine deutlich sichtbare, gut von der Umgebung abgesetzte Quaddel entsteht. Die Enthaarung kann auch unter Narkose durch mechanisches „Ausrupfen" der Haare erfolgen.

Für die intrakutane Injektion eignen sich am besten erwachsene, aber nicht zu alte Kaninchen. Die Rasse spielt keine allzu bedeutende Rolle, wenn gleich man mit Albinokaninchen die einheitlichsten und am leichtesten ablesbaren Ergebnisse erhält.

Die intrakutane Technik wird besonders für die Impfstofftitrierung herangezogen. Die Tiere reagieren mit Hautinfiltraten und Allgemeinsymptomen. Die Hautinfiltrate entwickeln sich in den ersten drei Tagen. Ihr Höhepunkt liegt bei Zimmertemperatur zwischen 4. und 7. Tag p. i. Auf den Temperatureinfluß sei in diesem Zusammenhang besonders hingewiesen, so verzögern z. B. Temperaturerniedrigungen um etwa 10° C die Infiltratbildung um 24 bis 48 Stunden. Die mildeste Verlaufsform (*Typ 1*) stellt ein scharf von der Umgebung abgesetztes, kuppenförmiges, gut palpierbares Infiltrat verschiedener Größe dar (Abb. 16). Es ist leicht gerötet, auf der Unterhaut gut verschiebbar und nur mäßig warm. Die Haut ist intakt. Der Infiltratdurchmesser bewegt sich zwischen 12 und 28 mm. Die Umgebung ist nicht gerötet und nicht verdickt. Die Gefäße treten aber stark hervor. Diese Infiltrate bilden sich unter Schuppung der Haut ohne bleibende Defekte rasch zurück.

Den 2. *Typ* stellen Hautinfiltrate mit einer zentralen Nekrose dar. Bei dieser Reaktionsform sind sie breit und wulstig. Sie setzen sich nicht scharf von der Umgebung ab. Die Haut ist verdickt und legt sich in Falten. Der infiltrierte Bezirk ist hochrot und heiß. Sein Durchmesser liegt zwischen 20 und 35 mm. Die Gefäße in der Umgebung sind angeschwollen und treten stark hervor. Zwischen dem 2. und 3. Tag beginnt zentral an der Kuppe des Infiltrates die Einschmelzung, deren Intensität bei den einzelnen Stämmen verschieden ist. Der Höhepunkt der Reaktion liegt zwischen 4. und 5. Tag p. i.. Über den nekrotischen Zentren der Impfinfiltrate bilden sich dicke, schwarze Borkenpanzer (Abb. 17), die fest aufsitzen und tief ins Unterhautzellgewebe eingreifen. Um den 7.—8. Tag setzt die Rückbildung ein. Sie dauert wesentlich länger als bei den Infiltraten ohne Nekrose. *Die Variabilität bei dieser Verlaufsform ist sehr groß.* Sie reicht von kleinen Kuppennekrosen bis zu ganz breiten, tiefen Einschmelzungen.

Beim *Typ 3* kommt zur Reaktionsform 2 (Infiltrat + Nekrose) ein leichter *hämorrhagischer* Einschlag. Dieser ist charakterisiert durch Petechien auf der Oberfläche der Infiltrate und durch einen 5—10 mm breiten Saum petechia

ler Blutungen Der Höhepunkt liegt zwischen 4. und 5 Tag Die Kuppe wird zentral eingeschmolzen und senkt sich, so daß ein Wall mit tiefem Krater entsteht Hierbei ist die ganze Hautpartie hochrot und warm, die Gefäße treten stark hervor, aber die Blutungsneigung schreitet nicht mehr weiter fort Die Rückbildung beginnt um den 9 Tag

Bei der letzten Form der zu beobachtenden Hautreaktionen (*Typ 4*) formen sich nur sehr flache Infiltrate Mit dem 2 Tag erscheinen darauf petechiale Blutungen. Diese nehmen rasch zu und überziehen zwischen 3 und 4 Tag die Infektionsstelle. Während zentral das Gewebe eingeschmolzen wird, breitet sich die hämorrhagische Entzündung flächig aus und senkt sich zwischen 5 und 6 Tag ventral Am 5 Tag sind die Impfbezirke typisch aufgebaut in der Mitte ein nekrotisches, schwarzes Zentrum, um- [illegible]

punkt liegt um den 6 Tag Im Unterhautbindegewebe entwickelt sich ein starkes Ödem, das aus sulziger, gelatinöser, meist bakterienfreier, hochvirulenter Flüssigkeit besteht Das Ödem senkt sich in die Gegend des Unterbauches

Der Grad der Allgemeinsymptome bei der intrakutanen Impfung läuft mit den lokalen Impfreaktionen annähernd parallel

Beim Hauttyp 1 und 2 erfolgt zwischen 2 und 3 Tag eine *Temperatursteigerung*, die mit Fieber von 40° bis 41° C zwischen 4 und 5 Tag ihren Höhepunkt erreicht Während dieser Zeit sind die Tiere apathisch, reagieren wenig auf die Umwelt und nehmen vermindert Futter auf Eine sekundäre Ansiedlung von Virus auf der enthaarten Haut und auf den sichtbaren Schleimhäuten wird nicht beobachtet Beim Typ 2 zeigen die Tiere ganz vereinzelt Nasen- und Augenausfluß Mit dem 6 Tag erfolgt ein starker Temperaturabfall bis unter die Norm Anschließend gesunden die Tiere Die Störung des Allgemeinbefindens beim Typ 3 ist stärker, doch kommt es nur selten zur generalisierten Vakzine Die Gesundung dauert [illegible]

Digestions- und Respirationstraktes Hohes Fieber begleitet diese sekundäre Virusphase Die Tiere liegen teilnahmslos im Stall und magern stark ab Nach 10 bis 14 Tagen gehen 50—60 % ein Der Rest gesundet nur langsam

Sowohl bei Typ 3 als auch bei Typ 4 kompliziert den Verlauf gelegentlich auch eine *Streuung ins Gehirn*, wodurch sich eine Virusenzephalitis entwickeln kann Das histologische Substrat dieser Enzephalitis gleicht aber nicht dem Bild der menschlichen postvakzinalen Enzephalitis

Die beschriebenen Verlaufstypen der Vakzineinfektion des Kaninchens setzen ein einheitliches Tiermaterial voraus Auch die Viruskonzentration

variiert das Bild Die Änderungen liegen ausnahmslos im Bereich des Typus 1 und 2 Hohe Konzentrationen erzeugen Nekrosen, niedrige führen zu Infiltraten ohne Nekrosen. Ist dem Virus jedoch eine hämorrhagische Komponente eigen, so entwickelt sich diese am Tier auch nach der Verimpfung von nur einer Mindestinfektionseinheit.

Kutane Infektion (Methode nach *Calmette*, modifiziert nach *Herzberg* Abb 18)

Die kutane Impfung wird unter Abänderung der von *Calmette* und *Sobernheim* angegebenen Technik folgendermaßen ausgeführt die Haare



Abb 18 Kutane Vakzineinfektion des Kaninchens

werden auf einer Seite im Ätherrausch gerupft, die feinen Haare mit dem Rasiermesser oder einem feinen Skalpell beseitigt Der Rücken der Kaninchen kann auch mit Kalziumhydrosulfid enthaart werden Man legt 3 Quadrate von je 4—5 cm Seitenlange an, die mit einer scharfen Lanzette *so eng als moglich* von oben nach unten und von rechts nach links zart geritzt werden Für Virustitrierungen verreibt man unmittelbar nach der

autritzung auf je ein Quadrat von 25 qcm Fläche 0,05 ccm der Verdünnun-
en Die Ablesung erfolgt vom 3 Tag ab, die Titerberechnung aus der
ustelzahl des 5.—6 Tages Zur Berechnung nimmt man das Quadrat, in
em etwa 5–10 Pusteln entstanden sind. Ergab z B das mit der Verdünnung
)⁻⁴ beimpfte Feld 10 Pusteln (aus 0,05 ccm), so würde sich für 0,1 ccm der
onzentrierten Lymphe ein Titer von $2 \times 10 \times 10^4 = 200\,000$ errechnen Ist
as Kaninchen groß genug, können auch auf der anderen Seite 3 Impffelder
ngelegt werden Die Benutzung dieser Technik gibt außer uber den Titer
*uskunft über den Verlauf der Vakzinereaktion, Größe der Pusteln,
chorfbildung, Abfall der Schorfe,* evtl *hämorrhagischen Einschlag* Manche
aninchenrassen neigen von sich aus zu stärkeren Hautreaktionen, z B
unkelpigmentierte

Auf die kutane Infektion reagieren die Tiere mit örtlicher Pustel-
ildung und Allgemeinsymptomen Ab dem 3 Tag beginnt die Entwicklung
er örtlichen Vakzinepusteln deutlich sichtbar zu werden und erreicht ihren
Höhepunkt zwischen 5 und 6 Tag p. i Die Qualität der Pusteln schwankt
von Vakzine zu Vakzine Gewebefreundliche Vakzinen bilden mittelgroße,
gelblichweiße, leicht erhabene, gut von der Umgebung abgesetzte, etwa 2—3
mm breite Pusteln mit deutlicher zentraler Nekrose Die Pusteln sitzen
ocker in der Haut, bestehen aus einem aufgehellten Wall mit dunklerer
Delle und haben eine schmale Area Die Umgebung und das darunterliegende
Bindegewebe sind nicht infiltriert Die Ruckbildung erfolgt unter Eintrock-
nung rasch, die Schorfe sind hellbraun und fallen zwischen 10 bis 14 Tag
p i ab Im Gegensatz hierzu stehen Vakzinen, die braunschwarze bis rot-
schwarze, große Pusteln mit tief in das Unterhautzellgewebe übergreifenden
Nekrosen ausbilden Ihre Umgebung ist dann meist stark infiltriert und
ödematös verändert, die Rückbildung erfolgt nur langsam, und die Pusteln
wandeln sich in dicke, dunkelbraunrote Krusten um, die oft noch 3–4
Wochen p i fest in der Haut sitzen Die schwerste Verlaufsform stellen
Fälle dar, in denen die Pusteln hämorrhagischen Charakter annehmen Sie
sind wenig erhaben und mehr flächig ausgebildet Das hämorrhagische Zen-
trum breitet sich mehr und mehr peripherwärts aus und umfaßt bald den
ganzen Herd Die Randzone ist stark ödematös ebenso das darunterliegende
Gewebe die Nekrosen [illegible]

langsam und sitzen oft als schwarzbläuliche „Panzer" uber viele Wochen der
Haut fest auf Charakteristisch ist für die hämorrhagische Verlaufsform, daß
die Einzelherde die Tendenz haben, zusammenzufließen, so daß man oft breite
Hautbezirke blaurot verfärbt antrifft Die hämorrhagische Verlaufsform ist
typisch für Kuhpocken

Der örtlichen Pustelbildung laufen Allgemeinsymptome parallel Bei
gewebefreundlichen Vakzinen fiebert das Tier etwa zwischen 3 und 6 Tag
mehr oder weniger stark, ohne daß das Allgemeinbefinden weiter beeinträch-

tigt ist. Die Futteraufnahme ist normal. Bei stark virulenten Stämmen zeigt das Tier neben dem Fieber verminderte Freßlust, Teilnahmslosigkeit, Abmagerung und in bestimmten Fällen Nasenfluß und Konjunktivitis. In ganz schweren Fällen generalisiert das Virus schließlich auf Haut und Schleimhäuten. Bei der echten hämorrhagischen Verlaufsform kommt es regelmäßig zur generalisierten Aussaat, was bei einem Teil der Tiere zum Tode führt, besonders wenn die Schleimhäute betroffen werden. Bei der Hautform liegen die Todesraten niedriger.

Die kutane Impfung der Kaninchen wird in erster Linie zur quantitativen und qualitativen Auswertung von Pockenimpfstoff verwendet, weiter für Impfstoffgewinnung, Neutralisationsteste, Serumgewinnung, Anzüchtungen und biologische Studien.

Intrazerebrale Infektion (nach *Herzberg*)

Das Gehirn wird nach der üblichen Technik infiziert. Die Injektionsstelle soll etwa 1/2 cm von der Mittellinie entfernt und ebenso 1/2 cm hinter der Kranznaht des Os parietale auf der Schädelhöhe über dem hinteren Augenwinkel liegen. Durch das Trepanationsloch geht man mit der Kanüle 1 cm senkrecht in das Hirn ein und injiziert langsam 0,2 ccm der Virusverdünnung. Die Temperatur der Kaninchen wird morgens und abends vor dem Füttern gemessen, das Gewicht jeden 3. Tag bestimmt. *Das Auftreten einer mehrtägigen Fieberkurve nach der intrazerebralen Impfung ist ein äußerst empfindliches Zeichen für eine positive Vakzineinfektion.*

Der vakzinale Charakter der Fieberkurve kann später durch eine kutane Immunitätsprüfung kontrolliert werden, wenn die Fieberkurve irgendwie zweifelhaft war. Bei den mit den höchsten Virusverdünnungen intrazerebral geimpften Kaninchen ist diese Nachimpfung angebracht.

Auch bei der intrazerebralen Impfung verhalten sich die Vakzinestämme unterschiedlich. Gemeinsam ist die Entwicklung einer typischen Virusmeningoenzephalitis, die allerdings in der Intensität ihrer Ausprägung schwankt. Die Symptome werden bei der zisternalen Infektion abgehandelt. Die intrazerebrale Haftfähigkeit der einzelnen Vakzinestämme ist verschieden. Manche haften nur bei genügend hoher Viruskonzentration, andere auch noch in starken Verdünnungen. Durch laufende Gehirnpassagen adaptiert sich das Virus an das Gehirn und es entsteht eine „Neurovakzine". Die Neurovakzine ist charakterisiert durch eine verkürzte Inkubationszeit und größere Infektiosität auch in hohen Verdünnungen. Kutan, intrakutan und intravenös auf das Kaninchen verimpft, zeichnet sie sich ebenfalls durch eine größere Virulenz als „normale" Dermovakzinen aus.

Bei verschiedenen Stämmen entwickelt sich nach intrazerebraler Impfung neben der ZNS-Erkrankung ein sog. „*vakzinales Syndrom*", das nach *Herzberg* ein wichtiges Virulenzmerkmal von Lymphen ist. Es setzt sich zusammen aus Nasenfluß, Konjunktivitis und Durchfall, Extremitäten- und Bla

senlähmungen Dabei läßt sich in den Abstrichen von Nase und Auge Vakzinevirus nachweisen Das „vakzinale Syndrom" wird erst am letzten Fiebertag oder im Fieberabfall sichtbar Die Dauer ist meist auf 1—2 Tage begrenzt

Intravenöse Infektion

Die Impfung erfolgt am besten in die äußere Ohrvene Auf die intravenöse Infektion reagieren die Tiere verschieden Es besteht eine Abhängigkeit einmal vom Vakzinestamm und seiner Virulenz und zum anderen von der Menge des verimpften Virus

Nach einer i v Impfung gibt es zwei Verlaufsformen Bei der *Verlaufsform 1* beginnen die Tiere nach 2—3 Tagen zu kränkeln, wobei die Temperaturen bis über 40° C ansteigen Sie sitzen teilnahmslos im Käfig und nehmen wenig Futter auf Der Puls ist etwas erhöht, die Atmung normal Bei eingehender klinischer Untersuchung werden keine anderen Krankheitssymptome gefunden, vor allem kein Auftreten von Vakzinepusteln, kein Nasen- und Augenausfluß Nach 7—8 Tagen werden die Tiere wieder lebhafter, nehmen Anteil an ihrer Umgebung und zeigen normale Futteraufnahme Das Fieber geht zurück Die *Verlaufsform 2* hat die gleiche Inkubationszeit Dann stellt sich hohes Fieber ein (über 40° C) Nach weiteren 2—3 Tagen, frühestens nach dem 4 , spätestens nach dem 6 Tag p i treten an den Schleimhäuten der Atmungs- und Verdauungsorgane, meist auch an den Lidrändern, an künstlich enthaarten Hautpartien des Rückens sowie am Perineum und an den Geschlechtsorganen feinste, etwa stecknadelkopfgroße, wahllos verstreut liegende Blutungsherde auf, die sich nach weiteren 1—2 Tagen zu typischen, 3—5 mm breiten Vakzinepusteln mit zentraler Delle entwickeln Regelmäßig fällt eine Pusteleruption an den Lippen auf, besonders im Bereich der Hasenscharte, auf der Zunge, vor allem an deren Oberfläche, und an den Schleimhäuten des Pharynx und der oberen Atmungsorgane Häufig beobachtet man auch starke Pustelbildung im Rektum und am Anus Bisweilen verschmelzen die Pusteln zu einer geschlossenen Decke, an den Schleimhauten zu einem weißlichen Belag Von den inneren Organen sind am haufigsten betroffen die Milz es folgen die Nebennieren die Leber, die Lunge und die Hoden Das Auftreten der Eruptionen an den Schleimhäuten der oberen Luftwege und der Augen ist von einem zuerst wässerig bis schleimigen, später dicken, eitrigen Ausfluß begleitet Der Höhepunkt der Generalisation liegt zwischen dem 7 bis 9 Tag Die Tiere leiden an Atemnot Da sie durch die Alterationen der Schleimhäute des oberen Verdauungstraktes kein Futter mehr aufnehmen sind sie schließlich total abgemagert, völlig entkräftet und können meist nicht mehr aufstehen Ein Teil der Tiere geht in diesem Stadium ein, die Überlebenden erholen sich Die Vakzinepusteln trocknen ein und fallen ab, der Nasen- und Augenfluß geht zurück, und die Tiere nehmen wieder Futter auf Nach 14 Tagen sind die Pusteln meist alle abgeheilt Die Temperaturen halten sich

bis zum 7. und 8. Tag um 40° C und gehen dann entsprechend der Abheilung bis zum 14. Tag p. i. zur Norm zurück. Im Gehirn der eingegangenen Tiere wird hin und wieder das Virus mit oder ohne gewebliche Veränderungen nachgewiesen.

Die i. v. Impfung wird nur für Spezialzwecke benötigt. Für Qualitätsdifferenzierungen kann sie herangezogen werden.

Zisternale Infektion

Die Impfung wird nach der Methode von *Plaut* in die Cisterna cerebellomedullaris vorgenommen.

Der Verlauf ähnelt dem nach intrazerebraler Infektion. Nach einer Inkubationszeit von 1—3 Tagen treten mit einer kräftigen Fieberreaktion meist über 40° C schwere Krankheitserscheinungen auf, die sich in Antriebslosigkeit, Futterverweigerung, teilweise Augen- und Nasenausfluß und vor allem in Störungen von seiten des ZNS äußern. Die zentralnervösen Störungen beginnen zwischen 3. und 4. Tag und verlaufen ungefähr wie folgt: Koordinationsstörungen mit verstärkter Spastizität leiten zu tonisch-klonischen Krämpfen über, die etwa 5—10 Min. dauern und sich mehrmals wiederholen. Die Tiere liegen dabei in einem tonischen Starrezustand, der von kurzen klonischen Zuckungen, besonders der Vorderextremitäten unterbrochen wird. An das spastische Stadium, das 1—2 Tage dauert, schließt sich das Lähmungsstadium an. Es beginnt mit einer unvollständigen Nachhandlähmung und endet in komatösen Zuständen. Die Temperaturen sinken dabei stark ab. Die Tiere verenden entweder in tiefer Ohnmacht nach 5—8 Tagen oder erholen sich nach 10- bis 11tägiger Erkrankung wieder. Bei den eingegangenen Tieren und auch bei einem Teil der überlebenden Tiere zeigt sich histologisch das Bild einer Virusenzephalitis. Es ist charakterisiert durch Veränderungen an den Gefäßwandungen (an den großen Gefäßen Auflockerungserscheinungen der Intima, an den Kapillaren perivaskuläre und vaskuläre Wucherungen) und durch Gliaknötchen, die vor allem in der grauen Substanz der Hemisphären und des Stammes liegen. In den Meningen finden sich Lymphozyteninfiltrate.

Korneale Infektion (Der *Paul*sche Versuch)

Die korneale Infektion hat die größte Bedeutung zur Diagnose einer Pockenerkrankung im sog. *Paul*schen Versuch gewonnen. Dieser gehört auch heute noch mit zu den klassischen Nachweisverfahren für das Vakzine- und Variolavirus. Daneben wird die korneale Infektion auch zur quantitativen Virustitrierung herangezogen. Seine Technik und Beurteilung verlangen einige Übung. Häufig beruhen negative Aussagen nur auf einer fehlerhaften Methode. Von ausschlaggebender Bedeutung ist die genügende Tiefe der Inzisionen bei der Skarifikation. Für die Fixierung des Tieres benutzt man am zweckmäßigsten ein Tuch. Das Kaninchen wird straff eingewickelt, der Kopf

bleibt frei Die Luxierung eines Auges gelingt mit Hilfe einer gebogenen Schere durch leichten Druck auf den unteren Teil des Bulbus Gleichzeitig dient das Instrument zur Fixierung des herausgetretenen Augapfels bei der Skarifikation An dem vorher gut kokainisierten Auge wird die Hornhaut nun gitterförmig kräftig aufgeritzt und das Virus sorgfältig eingerieben Treten bei Besichtigung nach 24, 36 und 48 Stunden pathologische Veränderungen auf so wird das Tier getötet, das Auge enukleiert und in Sublimatalkohol übertragen Nach kurzer Einwirkung wird mit der Lupe die Hornhaut untersucht Handelt es sich um Pocken oder Vakzine, so erscheinen die Infektionsherde in Form kreisrunder, isolierter Knötchen, die sich durch ihre sattweiße Beschaffenheit von dem mehr mattweißen Grunde der nicht infizierten Umgebung abheben Eine *histologische* Diagnose ist nach *Paul* nur dann erforderlich wenn der makroskopische Befund nicht einwandfrei variolapositiv ist Histologisch findet man bei positivem Ausfall die für das Vakzine- oder Variolavirus typische, herdförmige Proliferation der Epithelzellen mit anschließend vakuolisierender, retikulierender oder ballonierender Degeneration und die im Zytoplasma liegenden Einschlußkörperchen

Der *Paul*sche Versuch erlaubt auch eine Titerbestimmung, wenn man die Methode der „*Kolonienzählung*" *nach Herzberg* durchführt Es werden 15 senkrechte und 15 waagrechte Skarifikationen auf der Kaninchenkornea vorgenommen, so daß 225 Schnittpunkte entstehen 0,1 ccm Lymphverdünnung wird mit einer Pipette, die am Ende eine kolbenförmige Verdickung aufweist, auf die Kornea gebracht Mit Hilfe dieser vergrößerten Fläche wird die Lymphe verrieben Nach 24 und nach 40 Stunden erfolgt die Ablesung der Herde (Fluoreszinnatrium) Sind bei einer Verdünnung von 1 1000 z B 30 Herde gezählt worden so liegt der Virustiter, bezogen auf 0 1 ccm, bei 30 000 Keimen Bei der ganzen Berechnung ist zu beachten daß durchaus nicht jedes aktive Elementarkörperchen bei der angewandten Technik einen Herd erzeugen muß

Eine Verfeinerung dieser Methode gab *Herzberg* im Jahre 1943 bekannt Die Anzahl der Skarifikationen bleibt dieselbe, da sich nachweisen ließ daß die Herdzahlen zwar mit der Schnittzahl wachsen, aber nur bis zu einem gewissen Maximum das etwa bei 225 Schnittpunkten erreicht ist Es werden bei der verbesserten Methode nur 0,025 ccm Lymphverdünnung auf die Kornea gebracht und unter langsamem Ablassen der Flüssigkeit aus der Spezialpipette 1 Min lang auf der Kornea verrieben

Intratestikuläre Infektion

Eine Reinkultur in vivo durch Züchtung des Vakzinevirus in inneren Organen hat zuerst *Noguchi* (1915) erhalten, indem er die Testikel von Kaninchen und Kälbern infizierte Auf die Infektion schwellen die Hoden an später atrophieren sie Das Virus findet in ihnen einen guten Nährboden und besonders reichlich ist es etwa am 4 bis 5 Tag vorhanden, nach dem 7 Tag

nimmt es meistens ab, nach 5 Wochen ist es verschwunden. Die Hauptbedeutung erhielt die Hodenimpfung zur Anreicherung von Vakzinevirus nach *Ohtawara*. Das Vakzinevirus vermehrt sich im Hodengewebe gut. Man bekommt einmal eine Anreicherung des Virus, zum anderen teilweise auch eine Ausschaltung von bakteriellen Begleitkeimen, wenn das Animpfmaterial unsteril war. Heute hat diese Methode an Bedeutung verloren, nachdem wir über wesentlich feinere Anzuchtmethoden verfügen und der Gebrauch der Antibiotika ein bakterienfreies Arbeiten ermöglicht. Schließlich gebrauchte man die Hodenimpfung auch zur Herstellung primär keimfreier Impfstoffe.

Zur Gewinnung von *Hodenvakzine* nach der Methode von *Noguchi* injiziert man am besten 0,2 ccm möglichst sterilen, 1 : 10 verdünnten Glyzerinimpfstoff aseptisch in die Hoden von Kaninchen. In 3—5 Tagen tritt starke Schwellung, mitunter blutig seröses, virushaltiges Exsudat unter der Tunica vaginalis auf, manchmal auch virulentes Bauchhöhlenexsudat. Die Temperatur ist vorübergehend etwas erhöht. Am 5. Tag tötet man die Tiere und nimmt die Hoden heraus. Bei weiteren Passagen gehen die Tiere häufig zwischen dem 5. und 7. Tag an spezifischer Orchitis zugrunde.

b) Züchtung im Meerschweinchen

Für die reine Viruszüchtung wird das Meerschweinchen immer weniger herangezogen. Bedeutung hat das Tier heute nur noch zur Wertbestimmung einer Pockenlymphe nach *Gins*, zur Herstellung von Hochimmunseren und für alle Untersuchungen über die vakzinale Allergie. Die Immunisierung gelingt auf allen Wegen, bei denen sie auch bei anderen Versuchstieren möglich ist, und ihre Dauer ist anscheinend nicht kürzer als z. B. beim Kaninchen. Es ist nicht selten, daß Meerschweinchen nach 1 Jahr noch keine merkliche Verminderung der Immunität erkennen lassen. Das Meerschweinchen besitzt eine erheblich dickere Haut als das Kaninchen. Bei zahlreichen kutanen und intrakutanen Versuchen stellte es sich heraus, daß die Tiere wohl auf diese Weise immunisiert werden können, daß aber die örtlichen Vakzinereaktionen nicht sehr typisch verlaufen. Aus diesem Grunde eignet sich das Meerschweinchen z. B. nicht für eine Wertbestimmung von Lymphen mittels kutaner oder intrakutaner Impfung. Die Neigung zur Bildung von Infiltraten ist anscheinend so groß, daß brauchbare spezifische Unterschiede nicht zu fassen sind. Auch für rein histologische Pockenarbeiten hat sich das Meerschweinchen nicht bewährt. Dagegen gelingt es leicht, auf dem Wege der gewöhnlichen Impfschnittmethode zu allergischen Reaktionen zu kommen, die mit dem beim Menschen beobachteten sehr große Ähnlichkeit haben. Hochimmunseren sind bei Meerschweinchen leichter als beim Kaninchen zu erhalten.

Die Vakzineinfektion verläuft ansonsten beim Meerschweinchen ähnlich der beim Kaninchen. Das Virus siedelt sich bevorzugt in Leber, Knochenmark, Niere und Lunge an. Bei der Pockenimpfstoffauswertung nach *Gins* wird die skarifizierte Kornea der Tiere beimpft.

c) Zuchtung in der erwachsenen Maus

Die Infektionsmethode der Wahl ist bei der Vakzineviruszuchtung in der Maus die *intrazerebrale Impfung* Über die Vakzineviruszüchtung im Gehirn der Maus hat vor allem *Haagen* gearbeitet. Der Einstich durch die Schädelkapsel geschieht hinter dem linken Ohr Die Tiere werden während des Eingriffs mit Äther betäubt und erholen sich in wenigen Minuten, wenn nicht das Eindringen der Injektionsnadel eine Zerstörung lebenswichtiger Zentren verursacht. Letzteres führt meist zu schnell eintretenden Atemstillstand und Tod Der Tod an der Vakzineenzephalitis tritt bei den Mäusen gewöhnlich am 4 oder 5 Tag p i ein Kurz vorher macht sich eine motorische Unruhe bemerkbar, die sich gewöhnlich schnell steigert und die Tiere zu einem rasenden Umherhüpfen in ihren Käfigen veranlaßt Zum Schluß kommt es zu einer auffälligen Streckung der vier Extremitäten, die besonders krampfartig beim Hochheben der Mäuse am Schwanz ausgelöst wird Tödlicher Ausgang vor dem 3 Tag nach der Impfung könnte vielleicht noch als Folge des Eingriffs gedeutet werden Bei der Sektion der an der Impfung zugrunde gegangenen Tiere findet man makroskopisch keine Veränderungen Außer einer leichten Hyperämie der Meningen sind keine Anzeichen fur eine Generalisation, wie etwa beim Kaninchen, vorhanden Auf das Fehlen jeglicher makroskopischer pathologisch-anatomischer Zeichen hat *Haagen* aufmerksam gemacht Auch *histologisch* ergeben sich unspezifische Bilder Organschnitte durch Leber, Niere, Pankreas, Nebenniere, Lungen zeigen keinerlei spezifische Läsionen In Gehirnschnitten finden sich Veränderungen an den Meningen, und zwar mehr oder weniger diffuse Zellinfiltrate entzündlicher Art aus Rund- und Plasmazellen, Ödem und Hyperämie Die Gehirnsubstanz erwies sich stets frei von irgendwelchen entzundlichen Veränderungen, auch die Markscheidenpräparate waren ohne degenerative Herde

Die Maus kann für den biologischen Nachweis von Vakzinevirus verwendet werden, nach *Haagen* auch für den Nachweis einer Vakzineimmunität bei gleichzeitiger Verwendung von Vakzinevirus und Immunserum Jedoch zeigt sich, daß sich Vakzinestämme verschiedenen Urspungs bei Verimpfung auf die Maus durchaus verschieden verhalten können, insbesondere auch solche Stämme, die längere Zeit auf Gewebekulturen weitergeführt oder auf befruchteten Hühnereiern gezüchtet wurden Es gibt Vakzinestamme, die trotz einer ausgesprochenen Infektiosität fur die Kaninchenhaut nicht ohne weiteres auf das Mäusegehirn zu übertragen sind Ein Virusstamm, der fur das Mäusegehirn nicht sehr stark virulent ist läßt sich aber durch vorhergehende Kaninchenhirnpassage auch an das Mausegehirn adaptieren Weitere Untersuchungen bei Verwendung von Vakzinestämmen verschiedenen Ursprungs müssen erweisen, ob Dermo- und Neurostamme sich bei intrazerebraler Impfung in ihrer Virulenz fur die Maus und in ihrem Virulenzgrad regelmäßig unterscheiden Neben der intra-

zerebralen Impfung ist noch die subkutane und die intranasale Virusapplikation von Bedeutung. Erstere kann nach *Moritsch* zur Differenzierung zwischen Vakzine- und Kuhpockenvirus verwendet werden. Die intranasale Infektion kommt vor allem für pathogenetische Studien in Frage, da sie dem natürlichen Infektionsmodus mancher Pockenerkrankungen ähnelt. Bei der Maus scheint die Lunge für die vakzinale Infektion besonders anfällig zu sein.

d) Züchtung in der infantilen Maus (Abb. 19)

Die Vakzineinfektion führt bei der infantilen Maus stets zu einer allgemeinen Pockenerkrankung, in deren Verlauf die Tiere meist eingehen.

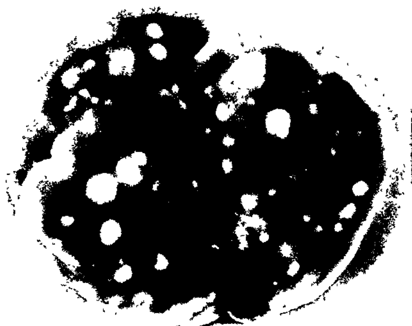


Abb. 19. Züchtung des Vakzinevirus in der infantilen Maus. Zahlreiche Pockenherde in der Lunge.

Die infantilen Mäuse werden im Alter von 1–5 Tagen verwendet und i. p. mit 0,1 ccm der jeweiligen Verdünnung der Vakzine infiziert. Die Bestimmung des Virustiters erfolgt durch Berechnung der ID50 nach den bekannten Methoden, die Beurteilung der Qualität durch Beobachtung des Verlaufs der Allgemeinerkrankung.

Die Tiere erkranken zwischen dem 3. und 12. Tag p. i., je nach dem Verdünnungsgrad des geimpften Virusmaterials an generalisierter Vakzine. Klinisch äußert sich die Erkrankung zuerst durch Nachlassen der lebhaften Bewegungen der Säuglingsmäuse. Die Tiere liegen teilnahmslos im Nest, ziehen die Hinterextremitäten nach, zeigen eine auffällige, pumpende Atmung und saugen nicht mehr. Bei hoher Impfdosis sterben die Tiere in der Regel. Die überlebenden Tiere können nach 10—12 Tagen Hautpocken aufweisen, was die Diagnose erleichtert. Bei der Sektion findet man häufig Aszites. Die Nieren sind vergrößert und übersät mit winzig kleinen Pockenherden, die im Anfangsstadium wie diffus verstreute, petechiale Blutungen aussehen. Nach den Nieren sind am meisten betroffen die Milz, die Lunge (Abb. 19) und die Leber.

e) Züchtung in der Ratte

Das Vakzinevirus läßt sich gut im Hoden der Ratte züchten. Weiter beimpfte man mit Erfolg die skarifizierte Kornea. Für die allgemeinen Vakzinezüchtungen hat sich die Ratte jedoch nicht eingeführt.

f) Züchtung im Affen und im Großtier

Der Affe ist ein ausgezeichnetes Versuchstier für alle Vakzinearbeiten. Er kann nach jeder Methode infiziert werden und die Infektion ähnelt der beim Menschen. Das Vakzinevirus läßt sich auch in vielen großen Haustieren gut züchten. Am besten eignen sich Rind und Schwein. Auch der Esel wird für Vakzinezüchtungen mit Erfolg herangezogen. Die Großtiere kommen für die üblichen Arbeiten im Vakzinelabor jedoch nicht in Frage. Dagegen werden Rinder und in manchen Gebieten auch Esel für die Impfstoffherstellung nach wie vor verwendet.

Die Züchtung bei der Vakzination des Menschen

Zum Wirtsspektrum des Vakzinevirus gehört auch der Mensch. Die Infektion verleiht ihm einen soliden Schutz gegen die Menschenpocken. Seit mehr als 150 Jahren benutzt man darum das Vakzinevirus zur Pockenschutzimpfung. Es gibt keine Impfung, bei der man größere Erfahrungen gesammelt hätte. Die Wechselbeziehungen zwischen Erreger und Organismus beim Impfverlauf hat man eingehend studiert. Im Rahmen dieses Buches werden die Impfpocken nicht behandelt. Sie stellen heute in der Medizin ein eigenes, scharf umrissenes Fachgebiet dar.

In früherer Zeit war die Vakzination nicht nur eine Maßnahme der Prophylaxe, sondern diente auch zur Virusvermehrung. Nur die Züchtung am Menschen ermöglichte die Gewinnung der sog. *humanisierten Lymphe* und damit die Verbreitung der Pockenschutzimpfung.

Die Virusgewinnung erfolgte am vakzinierten Arm. Man legte zu diesem Zwecke 8—12 etwa 1 cm lange Impfschnitte an. Noch vor der vollständigen Pustelreife entnahm man das seröse Sekret und trocknete es durch Konservierung auf Lanzetten, Seidenfäden oder Leinwandflecken an. Diese Züchtung des Vakzinevirus am Menschen zum Zwecke der Impfstoffgewinnung wurde erst im Laufe des vergangenen Jahrhunderts durch die Methode der Tierimpfung abgelöst.

Das originäre Kuhpockenvirus

In der Fachliteratur wird bis in die jüngste Zeit hinein zwischen den Begriffen „Vakzinevirus" und „Kuhpockenvirus" kein Unterschied gemacht. Die *Mehrzahl der früheren Pockenforscher vertrat die Ansicht, daß es sich* um ein und dasselbe Virus handle. Man war der Anschauung, daß die Pockenerkrankung der Kühe durch übertragenes Vakzinevirus verursacht werde. Heute wissen wir, daß es daneben noch selbständige, sogenannte „echte" Kuhpocken gibt, verursacht durch ein „originäres" Kuhpockenvirus. Mit den modernen Viruslaboratoriumsmethoden läßt sich nachweisen, daß sich das Kuhpockenvirus vom Vakzinevirus in vielen biologischen Eigenschaften unterscheidet.

Mit der Differenzierung der beiden Viren haben sich als erste eingehend *Downie* und Mitarbeiter beschäftigt. Sie zeigten, daß das Kuhpockenvirus in der Eikultur sowie in der Haut von Kaninchen und Meerschweinchen Reaktionen hervorruft, die gegenüber den durch das Vakzinevirus erzeugt Veränderungen deutliche Unterschiede aufweisen. Ohne ins Detail zu geh sei erwähnt, daß die nach Kuhpockeninfektion auf der Chorioallanto membran des bebrüteten Hühnereies und auf der Kaninchen- und Mee schweinchenhaut entstehenden Herde durch einen ausgesprochen häm rhagischen Charakter auffallen, während die analogen Veränderungen na Vakzinevirusinfektion diese Tendenz nicht erkennen lassen. Dafür tret nach Vakzineinfektionen die nekrotischen Veränderungen rascher und au geprägter in Erscheinung. Ein weiterer Unterschied, der *Downie* auffiel b traf das verschiedene Aussehen der *Einschlußkörperchen* in den mit Ku pocken- bzw. Vakzinevirus infizierten Zellen der Chorioallantoismembra sowie der Kaninchen- und Meerschweinchenhaut. Während nach Infekti nen mit Kuhpockenvirus in den gefärbten Gewebeschnitten große, kompak Einschlußkörperchen ohne deutliche innere Struktur auftraten, war na Vakzinevirusinfektionen das Einschlußmaterial vielfach ungleichmäßig i Form granulärer Massen über kleinere oder größere Teile des Zytoplasma verteilt. Auffallend war auch, daß bei Kuhpockeninfektionen die Einschlüss außer in den Epithelzellen auch in vielen mesodermalen Zellen vorkamen wogegen sich nach Vakzineinfektionen Einschlüsse in mesodermalen Zelle verhältnismäßig selten zeigten. Schließlich haben *Downie* und Mitarbeite

auch *antigene Unterschiede* zwischen dem Kuhpocken- und dem Vakzinevirus durch die direkte und indirekte Komplementbindungsreaktion sowie im Neutralisationsversuch unter Verwendung kreuzweise absorbierter Immunseren nachweisen können Weitere serologische Unterschiede zwischen den beiden Viren erfaßt man in der Präzipitationsreaktion mit Hilfe der Agardiffusion (*Gispen*)

[illegible]

haben wir (*Herrlich* und *Mayr*) eine Methode zur Differenzierung der verschiedenen Tierpockenviren ausgearbeitet Als Charakteristika der Kuhpockenherde nach CAM-Beimpfung gelten die stark *hämorrhagische Beschaffenheit* der Herde sowie der im Vergleich zu den Vakzineherden verzögert einsetzende zentrale Zellzerfall Außerdem wird darauf hingewiesen, daß bei der Beimpfung der Allantoishöhle das Kuhpockenvirus am Entoderm der Chorioallantoismembran ausgesprochen schlecht haftet, wogegen Vakzinevirusinfektionen hier ebensogut wie am Ektoderm angehen. Die Einschlußkörperchen fanden wir nach Vakzineinfektionen verhältnismäßig zahlreich, klein und granuliert, nach Kuhpockeninfektionen weniger zahlreich, groß, kompakt und homogen Auch *Gispen* hat kürzlich diese *Unterschiede* der *Einschlußkörperchen* erwähnt Nach seinen Beobachtungen sind die zytoplasmatischen Kuhpockeneinschlüsse oft so groß, daß der Zellkern mondsichelförmig eingedrückt und an die Zellwand gepreßt wird, während bei Vakzineinfektionen diese starken Deformierungen des Kernes nur selten vorkommen

In seiner jüngsten Arbeit gab *Berger* eine Differenzierungsmethode zwischen den beiden Viren auf der *Kaninchenkornea* an Er zeigte, daß nach Infektion der Kornea mit Vakzinevirus — ähnlich wie bei Infektion der Chorioallantoismembran — der Gewebezerfall im Zentrum der sich entwickelnden Herde rascher und ausgiebiger erfolgt als nach Infektion mit Kuhpockenvirus Außerdem wies er darauf hin, daß unter gewissen Voraussetzungen nach Kuhpockeninfektionen in der Kaninchenhornhaut *Guarnieri*sche Körperchen auftreten, die eine Größe aufweisen, wie man sie bei Vakzineinfektionen niemals antrifft Eine weitere Möglichkeit einer Differentialdiagnose bietet schließlich noch das unterschiedliche Verhalten von Vakzine- und Kuhpockenvirus nach einer *Infizierung der weißen Maus* Nach *Moritsch* eignet sich die Maus sehr gut zum Studium der Kuhpockeninfektion Das Kuhpockenvirus ging nach subkutaner Infizierung regelmäßig in den Mäusen an und machte sie krank, die geprüften Vakzinestämme hafteten dagegen nicht Ein Unterschied besteht auch nach der Virusapplikation und schließlich noch in der Art der histologischen Veränderungen der inneren Organe Die von *Moritsch* erarbeitete Differenzierungstechnik in der weißen Maus ist in jedem Labor leicht und einfach durchzuführen und stellt damit eine wertvolle Bereicherung vor allem für eine praktische Diagnosestellung zwischen Vakzine- und Kuhpockenvirus dar

Das Variolavirus

Die experimentellen Arbeiten über das Variolavirus sind nicht sehr zahlreich. Die wesentlichsten Erkenntnisse über seine Biologie wurden durch die Studien am Vakzinevirus gewonnen. Mit diesem war das Experimentieren einfacher und ungefährlicher. Aus allen bisher durchgeführten vergleichenden Arbeiten geht hervor, daß das Vakzinevirus in vieler Beziehung mit dem Variolavirus übereinstimmt. So lassen sich wesentliche morphologische, biologische, chemische und immunologische Eigenschaften vom *Vakzinevirus direkt auf das Variolavirus übertragen*. Dementsprechend entwickelte sich für beide eine gleiche Technik und Methodik in der Laboratoriumsarbeit. Das wohl wichtigste Unterscheidungsmerkmal zwischen beiden Viren ist die *unterschiedliche Pathogenität*.

1. Die Morphologie

Morphologisch gleichen Variola- und Alastrimvirus dem Vakzinevirus. Der Inhalt der Variolapusteln enthält zahlreiche Elementarkörperchen. Diese sind klein, haben eine sphärische Struktur und einen Durchmesser von ungefähr 200 mμ. Beschrieben wurden sie zuerst von *Buist* (1887) (zit. n. *Gordon*), der sie für das Kontagium der Variola hielt. 1906 machte *Paschen* auf sie aufmerksam und veröffentlichte eine Reihe von Arbeiten über die Natur der Elementarkörperchen. Von dieser Zeit an nannte man sie auch *Paschen*sche Körperchen. Über den Nachweis der *Paschen*schen Körperchen und ihre Natur wurde eingehend bei Besprechung des Vakzinevirus berichtet. Die Elementarkörperchen sind identisch mit der Viruseinheit. Im Elektronenmikroskop zeigt das Variolavirus im isolierten Zustande wie das Vakzinevirus eine Quaderform. Seine Größe wird zwischen 200×250 bis 200×290 mμ angegeben. Strukturell gleicht es dem Vakzinevirus. Wie dieses ist es bereits hoch organisiert. Nach *Lépine* und *Croissant* kann man das Variolavirus jedoch im Elektronenmikroskop vom Vakzinevirus unterscheiden. Beide Viren haben dieselbe Form und Größe, die Elementarkörperchen sind jedoch in Pustelabklatschpräparaten unterschiedlich zueinander gelagert. Die Variolaeinheiten liegen stets einzeln und diffus verstreut. Die Vakzinekörperchen dagegen treten in Ketten und Konglomeraten aus mehreren Partikelchen auf. Die Verfasser glauben, diese Art der Unterscheidung für die Schnelldiagnose auf Variola verwenden zu können.

2. Einschlußkörperchen

Wie bei den anderen Pockeninfektionen werden beim Variolavirus in den infizierten Zellen typische *intraplasmatische Einschlußkörperchen* gebildet. Man fand sie bei der Variolaerkrankung der Menschen, des Affen, bei Kaninchen (Kornea) und Hühnerembryonen. Sie ähneln denen der Vakzine, sind

bis oval und haben einen Durchmesser von 10 μ Sie können einzeln zu mehreren in der Zelle vorkommen Wie beim Vakzinevirus bestehen us Ansammlungen von Viruselementarkörperchen Bei variolainfizier- Menschen treten sie besonders in den erkrankten Bezirken der Haut und *imhaut auf Am leichtesten findet man sie im vesikulösen Krankheits-* um Zum Studium der *Guarnieri*schen Körperchen eignen sich der in- te Hühnerembryo wie auch die Kaninchenkornea jedoch besser als

[illegible]

gebildet werden. Im variolainfizierten Hühnerembryo wurden sie eben- noch nicht beobachtet Über die intranukleären Variolaeinschlußkörper- ist noch *wenig gearbeitet worden Ihre Beziehung zu den Viruselementar-* erchen ist nicht erforscht

3. Antigenstruktur und Antikörper

e antigene Struktur des Variolavirus ähnelt der des Vakzinevirus Beide n produzieren ein lösliches Antigen (S-Antigen) und ein Hämagglutinin virusgebundene Antigenkomplex enthält das infektiöse Prinzip, das im- *isierende Antigen, ein komplementbindendes und präzipitierendes* gen (V-Antigen) und einen Teil der hämagglutinierenden Aktivitäten e komplexe Struktur ist außerdem ein wirtsspezifisches Normal-Kompo- en-Antigen eingebaut Im Verlaufe einer Variolaerkrankung werden ralisierende, präzipitierende, komplementbindende und hämagglutina- shemmende Antikörper ausgebildet Nach bisherigen Beobachtungen ben am längsten die neutralisierenden und hämagglutinationshemmenden körper im Serum

ber das Antikörperbild bei der Variolainfektion haben neben den grund- nden Arbeiten von *Collier* in jüngster Zeit vor allem *Downie* und *Mac- ald, MacCarthy, Marennikova, Bingel* und *Kruse, Herrlich, Mayr* und *inel* gearbeitet Die neutralisierenden Antikörper erscheinen nach *Downie MacCarthy* erstmals mit dem 6 Erkrankungstage in der Blutbahn, gen dann an, erreichen aber nie sehr hohe Werte Sie verweilen mit nied- n Titern sehr lange im Blut, oft über viele Jahre Die relativ niedrigen r virusneutralisierender Serumantikörper sind für alle Pockeninfektionen akteristisch *Mayr* und *Wittmann* haben diesbezügliche Untersuchungen der Geflügelpockenerkrankung und vergleichsweise bei verschiedenen zineinfektionen der Tiere durchgeführt In allen Fällen kam es nur zu nggradiger Bildung virusneutralisierender Antikörper Die Verfasser utieren, ob dieses Verhalten mit der Entstehung der Einschlußkörperchen ammenhängt Durch die Einschlußkörperchen wird das Pockenvirus in der e fixiert und nicht wie bei anderen Viruserkrankungen spontan von den ierten Zellen abgegeben

Das Variolavirus

Die experimentellen Arbeiten uber das Variolavirus sind nicht sehr zahlreich Die wesentlichsten Erkenntnisse über seine Biologie wurden durch die Studien am Vakzinevirus gewonnen Mit diesem war das Experimentieren einfacher und ungefährlicher Aus allen bisher durchgeführten vergleichenden Arbeiten geht hervor, daß das Vakzinevirus in vieler Beziehung mit dem Variolavirus ubereinstimmt So lassen sich wesentliche morphologische, biologische, chemische und immunologische Eigenschaften vom Vakzinevirus direkt auf das Variolavirus übertragen. Dementsprechend entwickelte sich fur beide eine gleiche Technik und Methodik in der Laboratoriumsarbeit Das wohl wichtigste Unterscheidungsmerkmal zwischen beiden Viren ist die *unterschiedliche Pathogenität*.

1. Die Morphologie

Morphologisch gleichen Variola- und Alastrimvirus dem Vakzinevirus Der Inhalt der Variolapusteln enthält zahlreiche Elementarkörperchen Diese sind klein, haben eine sphärische Struktur und einen Durchmesser von ungefähr 200 mμ. Beschrieben wurden sie zuerst von *Buist* (1887) (zit n *Gordon*), der sie fur das Kontagium der Variola hielt 1906 machte *Paschen* auf sie aufmerksam und veröffentlichte eine Reihe von Arbeiten über die Natur der Elementarkörperchen Von dieser Zeit an nannte man sie auch *Paschensche* Korperchen Über den Nachweis der *Paschen*schen Körperchen und ihre Natur wurde eingehend bei Besprechung des Vakzinevirus berichtet Die Elementarkörperchen sind identisch mit der Viruseinheit Im Elektronenmikroskop zeigt das Variolavirus im isolierten Zustande wie das Vakzinevirus eine Quaderform Seine Größe wird zwischen 200×250 bis 200×290 mμ angegeben Strukturell gleicht es dem Vakzinevirus Wie dieses ist es bereits hoch organisiert Nach *Lépine* und *Croissant* kann man das Variolavirus jedoch im Elektronenmikroskop vom Vakzinevirus unterscheiden Beide Viren haben dieselbe Form und Größe, die Elementarkörperchen sind jedoch in Pustelabklatschpräparaten unterschiedlich zueinander gelagert Die Variolaeinheiten liegen stets einzeln und diffus verstreut Die Vakzinekörperchen dagegen treten in Ketten und Konglomeraten aus mehreren Partikelchen auf Die Verfasser glauben diese Art der Unterscheidung für die Schnelldiagnose auf Variola verwenden zu können

2. Einschlußkörperchen

Wie bei den anderen Pockeninfektionen werden beim Variolavirus in den infizierten Zellen typische *intraplasmatische Einschlußkorperchen* gebildet Man fand sie bei der Variolaerkrankung der Menschen, des Affen, bei Kaninchen (Kornea) und Huhnerembryonen Sie ähneln denen der Vakzine sind

rund bis oval und haben einen Durchmesser von 10 μ Sie können einzeln und zu mehreren in der Zelle vorkommen Wie beim Vakzinevirus bestehen sie aus Ansammlungen von Viruselementarkörperchen Bei variolainfizierten Menschen treten sie besonders in den erkrankten Bezirken der Haut und Schleimhaut auf Am leichtesten findet man sie im vesikulösen Krankheitsstadium Zum Studium der *Guarnieri*schen Körperchen eignen sich der infizierte Hühnerembryo wie auch die Kaninchenkornea jedoch besser als menschliches Pustelmaterial Neben den intraplasmatischen Einschlußkörperchen fallen bei erkrankten Menschen und Affen auch *intranukleäre* Einschlüsse auf, während diese nach unserem heutigen Wissensstand beim Vakzinevirus nicht gebildet werden Im variolainfizierten Hühnerembryo wurden sie ebenfalls noch nicht beobachtet. Über die intranukleären Variolaeinschlußkörperchen ist noch wenig gearbeitet worden Ihre Beziehung zu den Viruselementarkörperchen ist nicht erforscht

3. Antigenstruktur und Antikörper

Die antigene Struktur des Variolavirus ähnelt der des Vakzinevirus Beide Viren produzieren ein lösliches Antigen (S-Antigen) und ein Hämagglutinin Der virusgebundene Antigenkomplex enthalt das infektiöse Prinzip, das immunisierende Antigen, ein komplementbindendes und präzipitierendes Antigen (V-Antigen) und einen Teil der hämagglutinierenden Aktivitaten In die komplexe Struktur ist außerdem ein wirtsspezifisches Normal-Komponenten-Antigen eingebaut Im Verlaufe einer Variolaerkrankung werden neutralisierende, prazipitierende, komplementbindende und hämagglutinationshemmende Antikörper ausgebildet Nach bisherigen Beobachtungen bleiben am längsten die neutralisierenden und hamagglutinationshemmenden Antikörper im Serum

Über das Antikörperbild bei der Variolainfektion haben neben den grundlegenden Arbeiten von *Collier* in jungster Zeit vor allem *Downie* und *MacDonald*, *MacCarthy*, *Marennikova*, *Bingel* und *Kruse*, *Herrlich*, *Mayr* und *Mahnel* gearbeitet Die neutralisierenden Antikörper erscheinen nach *Downie* und *MacCarthy* erstmals mit dem 6 Erkrankungstage in der Blutbahn, steigen dann an, erreichen aber nie sehr hohe Werte Sie verweilen mit niedrigen Titern sehr lange im Blut, oft uber viele Jahre Die relativ niedrigen Titer virusneutralisierender Serumantikörper sind für alle Pockeninfektionen charakteristisch *Mayr* und *Wittmann* haben diesbezugliche Untersuchungen bei der Geflügelpockenerkrankung und vergleichsweise bei verschiedenen Vakzineinfektionen der Tiere durchgeführt In allen Fällen kam es nur zu geringgradiger Bildung virusneutralisierender Antikörper Die Verfasser diskutieren, ob dieses Verhalten mit der Entstehung der Einschlußkörperchen zusammenhängt Durch die Einschlußkörperchen wird das Pockenvirus in der Zelle fixiert und nicht wie bei anderen Viruserkrankungen spontan von den infizierten Zellen abgegeben

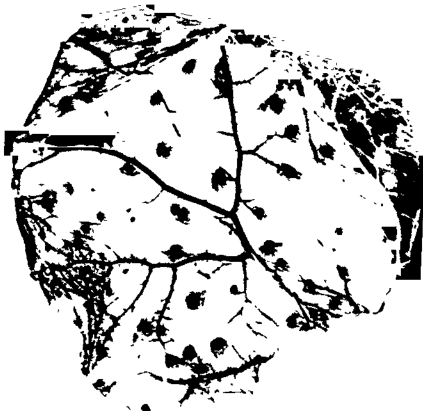


Abb 22 Variola major — Stamm Indien 56
I Eipassage (6 Tag p i)
Animpfmaterial aus Lungen der 12 Passage in der infantilen Maus

L. Vorhaut u a) Aus jungerer Zeit sind mehrere Arbeiten bekannt geworden (*Hahon*, *Baltazard* und Mitarbeiter, *Bingel* und *Kruse*, *Vieuchange* und Mitarbeiter) In eigenen Versuchen (*Mahnel* und *Herrlich*) konnten wir Variolavirus auf HeLa und menschlichen Amnionzellen zuchten Auch Zellmaterial tierischen Ursprungs kann verwendet werden, so erzielten wir eine gute Vermehrung auf Schweine- und Kälbernierengewebe *Hahon* hatte gleiche Erfolge
auf Affennierenkulturen Gut eignen sich au ryonale Geweb , z B
Huhnerembryofibroblasten und Zellstäm Art von nd
Schaf Ziege und Maus (*Baltazard* und . Für das ler
Kulturen bewährt sich am besten die M *ulbecco* en
Kulturen führt das Viru rchweg zu ein topatho t

In ähnlicher Wei Vakzin wir d
Munz) auch beim *Unters* *patho*
feststellen Nach Be HeLa- sich

Stunden ein anderes Bild als z B in Nierenzellen vom Schwein So be-
achtet man bei ersteren das Auftreten von rundlichen Zellveränderungen,
e sich scharf von intakten Zellen abheben und uber mehrere Tage nur an
öße zunehmen, ohne daß sich diese anscheinend abgestorbenen Zellen von
r Unterlage ablosen (Abb 23) *Uicudiange* und Mitarbeiter sprechen von
uds" In Schweinenierenzellkulturen dagegen kommt es zu Abkugelung und
ldiger Ablösung der befallenen Zellen

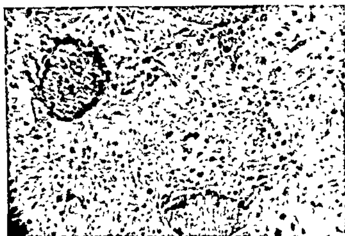


Abb 23 Variolaherde in einer HeLa-Zellkultur, 3 Tag nach Beimpfung

Die Bildung dieser „Buds" ist offenbar von einer niederen Infektionsdosis
bhängig Bei hoheren Animpfkonzentrationen und langerer Nachbebrutung
st das Bild nicht mehr so typisch

Der in den HeLa-Zellkulturen gefundene Effekt ist, soweit die bisherigen
Beobachtungen ein Urteil erlauben, *fur das Variolavirus spezifisch* Bei der
Vakzineinfektion zeigen die Zellen nur eine Quellung und Abkugelung Falls
weitere Untersuchungen diese Befunde bestätigen, ergibt sich fur die Praxis
ein aussichtsreicher Weg, sowohl die Varioladiagnose zu beschleunigen als
auch eine Differentialdiagnose zwischen Variola und Vakzine zu ermoglichen

6. Die Zuchtung im Versuchstier

Das klassische Versuchstier für die Zuchtung des Variolavirus ist der *Affe*
Er erkrankt in typischer Weise an Variola und wird darum seit jeher fur
Versuche herangezogen Wir gehen auf das klinische Bild der Affenvariola
bei Besprechung der Tierpocken ein

Es gelingt ferner, Variolavirus in der *infantilen Maus* zu züchten (*Mayr* und *Herrlich*) Damit steht für experimentelle Arbeiten ein kleines Versuchstier zur Verfügung. Das klinische Bild dieser Infektion gleicht etwas der Symptomatik der Vakzineinfektion Das Variolavirus ist im allgemeinen weniger virulent für die Säuglingsmaus als das Vakzinevirus Die Überimpfung des Materials erfolgt intraperitoneal Wir konnten bis jetzt 19 Passagen durchführen Der Charakter des Virus ändert sich nicht, es behält seine Virulenz und seine Eigenschaften, bezogen auf das Wachstum am Hühnerei bei

Es gelingt nicht oder nur sehr schwer, Variolavirus auf andere Tiere zu übertragen Die Problematik dieser Versuche besprechen wir weiter unten

Eine Sonderstellung im Rahmen der Züchtungsversuche nimmt der *Paul*sche Versuch ein Während das Kaninchen auf der Haut, wie oben angeführt, das Variolavirus nicht oder nur sehr schwer aufnimmt, ist seine Kornea dafür empfänglich (Abb 24). Für die Züchtung und Vermehrung



Abb 24 Variolaknötchen auf der beimpften Kaninchenkornea

wurde dieses Medium aber nicht benutzt, sondern lediglich für die Diagnose. Früher war dies die einzige Möglichkeit, Variola nachzuweisen und von Varizellen oder Herpes zu unterscheiden Der *Paul*sche Versuch muß deshalb als die klassische Methode der Varioladiagnose angesehen werden In der jüngsten Zeit mehrten sich jedoch Stimmen, welche die Eignung der Kaninchenkornea für diese Diagnose anzweifeln (*Buddingh*, *Darasse* und Mitarbeiter *Andres* und Mitarbeiter, *Bingel*) In einer eigenen Nachprüfung die wir kürzlich gemeinsam mit *Herzberg* durchführten, reagierten sämtliche

im Versuch stehenden Tiere auf unterschiedliches, originäres Variolamaterial sowohl makroskopisch wie auch mikroskopisch positiv. Die Entwicklung der makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen nahm im Durchschnitt 72 Stunden in Anspruch Zur Beurteilung des negativen Ausfalls in den neueren Berichten möchten wir auf die im Vakzineabschnitt erörterten Fehlerquellen aufmerksam machen

Das Alastrimvirus

Man ist heute allgemein der Auffassung, daß es sich bei Alastrim um eine *selbständige Infektionseinheit* handelt Die verwandtschaftlichen Beziehungen des Erregers zum Variolavirus sind allerdings so eng, daß eine sichere

Tabelle 5

Wichtigste Unterscheidungsmerkmale zwischen Variola und Vaccinia

		Variola	Vaccinia
Züchtung im Affen		+	+
Züchtung im	Paulscher Versuch	+	±
	Anzüchtung	+ bis —	+
Kaninchen	Passagen	—	+
Züchtung im bebrüteten Hühnerei		Kleine, proliferative *Knötchen* ohne zentrale Nekrose, schwache Generalisation, nicht immer Tod der Embryonen	Breite, flächige *Herde* mit zentraler Nekrose, starke Generalisation, Tod der Embryonen
Intranukleäre Einschlußkörperchen bei Material vom Menschen		+	—
Elementarkörperchen im Elektronenmikroskop (Pustelabklatsch)		Einzeln gelegen, diffus verstreut	In Ketten und größeren Paketen gelagert
Serologische Kreuzteste		Homolog höhere Titer	Homolog höhere Titer
Antikörperbild		Hohe HAH-Titer, meist komplementbindende u präzipitierende Antikörper mit relativ hohen Titern im Serum	Niedrige HAH-Titer, bei normalem Verlauf der Erstinfektion in der Regel keine komplementbindenden und präzipitierenden Antikörper im Serum
Wirtsspektrum		Läßt sich in Passagen in keinem kleinen Labortier züchten, mit Ausnahme der infantilen Maus	Läßt sich in allen Labortieren regelmäßig in Passagen züchten

Tabelle 6·
Wichtigste Unterscheidungsmerkmale zwischen Variola und Alastrim

	Variola	Alastrim
Für den Menschen	Stark pathogen bei nicht Vakzinierten	*Schwach pathogen* bei nicht Vakzinierten
Intranukleäre Einschlußkörperchen bei Material vom Menschen	Zahlreich	Selten
*Guarnieri*sche Körperchen	Eosinophil	Basophil (?) (nach *Guilherme/Lacorte*)
Serologische Kreuzteste	Homolog: höhere Titer	
Für den Hühnerembryo	Schwächer virulent als Vakzine	Schwächer virulent als Variola

Differentialdiagnose im Labor unmöglich ist, wenn nicht auch klinisches Bild und Epidemiologie in die Diagnose sich einfügen

Morphologisch kann man das Alastrimvirus nicht vom Variolavirus unterscheiden. Auch sein chemisches und physikalisches Verhalten ist das gleiche *Torres* wies früher auf Unterschiede im Auftreten und Aussehen der intranukleären Einschlußkörperchen zwischen Variola und Alastrim hin Seine Befunde konnten jedoch nie bestätigt werden Nach *Guilherme Lacorte* sind die *Guarnieri*schen Körperchen beim Variola- und Vakzinevirus eosinophil, beim Alastrimvirus dagegen basophil Der wichtigste Unterschied zwischen dem Alastrim- und dem Variolavirus ist die *unterschiedliche Virulenz im Hühnerembryo* Nachdem *Dinger* eine schlechtere Vermehrungsintensität des Alastrimvirus auf der Chorioallantoismembran feststellte, fand *Helbert* dementsprechend auch unterschiedliche Absterberaten Wir konnten diesen Befund bestätigen und zusätzlich feststellen, daß sich die geringere Virulenz des Alastrimvirus auch in der *schlechteren Generalisationsfähigkeit* im Hühnerembryo ausdrückt. Die Diagnose auf Grund des letzteren Merkmales ist einfacher als die Erhebung der Absterberaten (Tab 5 u 6)

Auch das Alastrimvirus kann in *Gewebekulturen* gezüchtet werden Berichte über das biologische Verhalten fehlen nach den bisherigen eigenen Ergebnissen ähnelt das Verhalten dem des Variolavirus

Das Problem der Umzüchtung

1. Variolavirus — Vakzinevirus

Das Problem der Umzüchtung des Variolavirus ist so alt wie die Vakzination Man war sich der Verwandtschaftsbeziehungen zwischen Menschen- und Tierpocken zwar nicht bewußt, aber mit der Anwendung der Kuhpockenlymphe kam man rein empirisch auch auf die Möglichkeit einer Beziehung zwischen Variola und der Pockenerkrankung der Rinder.

Bereits 1809 berichtete *Gassner* über eine erfolgreiche Variolation von Kühen Später kamen weitere Berichte, und aus der ersten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts liegen mehr als ein Dutzend Publikationen vor, deren Autoren schon nach der ersten oder nach mehreren Passagen einen Erfolg erzielen konnten Das Variolavirus haftet nach diesen Mitteilungen sowohl auf der Rinderhaut als auch am Kaninchen und wandelt sich dann nach Angabe der Autoren in das Vakzinevirus um Zur gleichen Zeit wurden aber auch Stimmen laut, die von erfolglosen Übertragungen kündeten, und es war kein geringerer als der berühmte italienische Impfarzt *Sacco*, der jede [illegible]

gründet Nach mehreren Sitzungen kam sie zu dem Ergebnis daß der bovine Organismus nicht in der Lage sei, Variola in das Vakzinevirus zu modifizieren Die Arbeitsergebnisse dieser Kommission schieden in der Folgezeit die Impfärzte in sog Unitarier, welche an die Umwandlung glaubten, und sog Dualisten, welche die Selbständigkeit beider Viren proklamierten Die Dualisten konnten sich folgend vor allem in Deutschland nicht durchsetzen, da immer mehr positive Versuche bekannt wurden Es fuhrt zu weit, hier die vielen Namen und den Streit der Meinungen im einzelnen anzuführen *Da ein negatives Resultat nicht beweisend ist, verstummten die Gegner der* Umzüchtung mehr und mehr Wir können aber annehmen, daß eine nicht geringe Zahl negativer Experimente nicht zur Publikation kam Welche Muhen man fur die Lösung dieses Problems zu dieser Zeit aufwandte, geht aus den „Verhandlungsberichten der Deutschen Impfanstalten von 1889 bis 1918" hervor Etwa 182 Kälber und Rinder infizierte man während dieser Zeitperiode mit Variola Bei 39 Tieren war der Versuch positiv, d h man erzielte ein Wachstum von Vakzinevirus und hielt die Umwandlung für erwiesen Legen wir aber einen kritischen Maßstab an, so bleiben doch nur 13 Versuche, die einigermaßen die Forderungen der Sterilität und Isolierung erfüllen Die gleiche Kritik gilt fur die Ergebnisse der Kaninchenexperimente Doch war grundsätzlich der Beweis für die Übertragungsmöglichkeit erbracht Die „Deutsche Kommission zum Studium der Variolavakzine" stellte 1911 darum den Grundsatz auf, daß die Übertragung des Variolavirus auf Tiere gesichert erscheint Spätere Experimente bekannter Pockenforscher (*Gins, Groth*) bestätigten diese Auffassung Es gelang ihnen die allmähliche Anpas*sung und Herauszüchtung von Vakzinestammen mit anderen und neuen,* noch nicht beobachteten Eigenschaften und starker Virulenz Der letzte, bekannte Bericht einer gelungenen Umwandlung stammt von *Horgan* (1938), der nach durchgehend negativen Versuchen schließlich über mehrere Kaninchenhodenblindpassagen und Wechselpassagen eine Haftung und Umwandlung am Kalb und Kaninchen erreichte *Seit dieser Zeit sind jedoch die positiven Berichte verstummt* Alle neueren Bearbeiter dieses Problems konnten Variolavirus nur auf den Affen, jedoch nicht auf anderen Tierarten zuchten Es ist

bemerkenswert, daß sich darunter bekannte Forscher der neueren Zeit, wie *Downie, Buddingh, Nelson, MacCallum, Craigie* u. a., befinden.

Unsere eigenen Versuche zur Züchtung des Variolavirus am Tier (*Herrlich, Mayr, Mahnel, Munz*) sollen nur so weit erwähnt werden, als sie einen vorläufigen Beitrag zur Frage der Züchtung und Umzüchtung geben. Sie wurden in streng isolierten, modernen Tierstallungen, in denen eine Verunreinigung mit Vakzinevirus ausgeschlossen werden konnte, durchgeführt. Es gelang, wie im vorstehenden Kapitel ausgeführt, Variolavirus in der infantilen Maus zu züchten und bis jetzt 19 Passagen durchzuführen. *Eine Umwandlung des Variolavirus trat nicht auf.* Es behielt seine Virulenz und seine Eigenschaften bezüglich Wachstum am Hühnerei bei. Die Übertragung auf die erwachsene Maus gelang uns nicht. Unempfänglich war auch das Kaninchen bei kutaner Hautinfektion. Lediglich auf der Kaninchenkornea haftet das Variolavirus, vermehrt sich aber nicht sehr stark. Es war auch möglich, in direkter Übertragung *von Kornea zu Kornea 4 Passagen* zu erzielen, dann ging die Infektion nicht mehr an. Es gelang ferner, am *Jungschwein* das Virus zum Haften zu bringen. Die Infektion konnte bis zur *2. Passage* fortgeführt werden, dann riß sie ab. In der 1. Passage hatte sich das Virus leicht vermehrt ohne Änderung seiner Eigenschaften. Das erwachsene Schwein, ferner Ziege und Schaf waren nicht empfänglich. Bei mehreren Versuchen mit bisher 5 Kälbern und Rindern entwickelten sich nur einmal schwache Knötchen auf den Impfschnitten. Sie enthielten Variolavirus, eine echte Vermehrung wagen wir nicht zu behaupten. Nach Überimpfung auf das Ei war keine Umwandlung in das Vakzinevirus festzustellen, die Effloreszenzen blieben variolatypisch.

Parallel zu allen Versuchen liefen positive Kontrollen an Affen. Hier entwickelte sich stets das typische Bild der Variola. Bei den Tierversuchen kamen bisher 7 verschiedene Variola-major-Stämme aus Indien (3), Irak, Libanon, Heidelberg, Hamburg und Material von Affenvariola zur Anwendung.

v. Magnus und Mitarbeiter haben in jüngster Zeit über Versuche berichtet, die in diesem Zusammenhang mitteilenswert sind. Sie isolierten bei einem spontanen Ausbruch von Affenvariola einen Erreger, den sie dann auch auf das Kaninchen übertragen konnten. Sie vermuten eine Beziehung dieses Virus zum menschlichen Variolavirus. Wir erwähnen diese Arbeiten nochmals im Abschnitt „Pocken der Tiere".

Es ist unmöglich, aus der Fülle der früheren Angaben über die Züchtung und Umzüchtung des Variolavirus auf verschiedenen Tierarten und den so widersprechenden Ergebnissen ein klares Bild zu gewinnen. Zur Kritik soll aber noch folgendes angefügt werden. Alle Experimentatoren verfolgten das Ziel der Umwandlung in das Vakzinevirus. Nur von diesem Gesichtspunkt aus legten sie die Versuche an. Alle erfolgreichen Ergebnisse bezogen sich auf das Vakzinevirus, keine Mitteilung berichtete über eine erfolgreiche Weiterzüchtung des Variolavirus. Soweit in früheren Arbeiten die Versuche meist zusammen mit der Vakzinezüchtung unternommen wurden, sind sie unbrauchbar, da eine Verunreinigung mit Vakzinevirus möglich war. Man

hat später diese Gefahr vermieden und auf Isolierung und Sterilität sehr geachtet Eine Quelle der „Verunreinigung" ist aber auch das Ausgangsmaterial, das von Anfang an *heterogen* sein kann *Seit Beginn der Vakzination war jede Variolaepidemie von einer „Vakzineepidemie" begleitet,* d. h. in Zeiten der Pocken wurden die Impfversäumnisse nachgeholt Die Pockenspitäler lagen voll von Kranken, bei denen man in der Inkubationszeit noch die Vakzination versucht hatte Die Bedeutung dieser Mischinfektionen für eine mögliche „Verunreinigung" von Variolamaterial darf nicht unterschätzt werden Wir konnten in einem Falle der Heidelberger Epidemie 1958 aus dem Rachenspülwasser eines vakzinierten Variolakranken sowohl das Variolavirus als auch das Vakzinevirus züchten Nehmen wir an, daß nur sehr wenige Viruselementarkörperchen in einem Mischmaterial anwesend sind, so werden sich diese anfangs nur zögernd vermehren, nach 1 bis 2 Passagen durch ihre stärkere Virulenz für das Versuchstier hochkommen und damit eine Umwandlung des Variolavirus vortäuschen Damit sollen die sorgfältigen Arbeiten namhafter Vakzineforscher in keiner Weise in Mißkredit gebracht werden, wir möchten aber auf diese bisher noch nie erwähnte Möglichkeit aufmerksam machen Soweit unsere eigenen Versuche schon eine Stellungnahme erlauben, können wir sagen·

1 Es gelingt, das Variolavirus in embryonalen Organen (Hühnerembryo), ferner in der infantilen Maus zu züchten

2 Von großen Versuchstieren ist nur der Affe voll empfänglich, bei den anderen Tieren geht die Infektion entweder nicht an, oder sie reißt nach einigen Passagen ab

3 Bei allen erfolgreichen Züchtungsversuchen behält das Variolavirus während einer noch nicht übersehbaren Dauer seine Eigenschaften bei

2. Vakzinevirus — Kuhpockenvirus

Es ist notwendig, in diesem Zusammenhang auch auf das Verhältnis Vakzinevirus — Kuhpockenvirus einzugehen Die Kuhpockengenese unserer heutigen Vakzinestämme ist älter als die Variolagenese und wird gerade in neuerer Zeit mehr in den Vordergrund gestellt Es steht fest, daß *Jenner* erstmals Kuhpockenvirus vom erkrankten Tier auf Menschen übertrug Er hat auf Kuhpockenfälle zurückgegriffen wie sie damals zufällig im Lande herrschten Der gebräuchliche Name Vakzinevirus für das Impfvirus deutet noch auf diesen Zusammenhang hin Die Ansicht, daß Kuhpockenvirus durch jahrelange Passagen über Menschen und künstliche Übertragung unter Umgehung des natürlichen Infektionsmodus auf Impfkalber zum Vakzinevirus wurde, ist mehr als berechtigt Diese Auffassung findet eine Stütze durch das [illegible]

daß wir über den Ursprung der originären Kuhpocken wie über den anderer

Tierpockenviren nichts wissen Auffallend ist, daß die Tierpocken fa weg Haustiere oder andere Tiere aus der Umgebung des Menschen Die Wahrscheinlichkeit, daß sie von den Menschenpocken abstam darum sehr groß Es gibt zu denken, daß z B Kuhpocken häufiger in dern auftreten, die noch gelegentlich von Variola befallen werden, England, Holland, Frankreich, Brasilien In jüngster Zeit berichtet M über generalisierte Büffelpocken in West-Pakistan, die mit Ausbrü Variola vergesellschaftet waren

Wir glauben *zusammenfassend*, daß das jetzt in der ganzen V menschlichen Pockenschutzimpfung benutzte *Vakzinevirus sich sow Variolavirus als auch vom originären Kuhpockenvirus ableitet* Ü Mechanismus der Modifikationen wissen wir nicht Bescheid Es kann einen besonders geeigneten Variolastamm gehandelt haben, der sich i der Generationen in Kuhpocken oder direkt in die Vakzine umw es kann aber auch das damalige Tiermaterial ein für diesen Umwa prozeß geeigneterer Wirt gewesen sein Auf jeden Fall sind wir he mehr in der Lage, die in der früheren Zeit so regelmäßig gelungene tungsversuche mit dem gleichen Erfolg zu wiederholen

Das Melkerknotenvirus

Die Stellung des Melkerknotenvirus zur Pockengruppe ist noch u Nach den neuesten Erkenntnissen steht fest, daß der Melkerknote läufiger Bezeichnung mit vakzinaler oder echter Kuhpockengenes klar von den „echten" Melkerknoten abzugrenzen ist. Auch die daß Melkerknoten sog „unechte" Kuhpocken sind, bedingt durch ei abgeschwächtes Kuhpocken- oder Vakzinevirus, kann nach den Ve *Bergers* nicht mehr gehalten werden, da sich keinerlei immunologis einflussung ergab Den Ausdruck „unechte" Kuhpocken prägte schon der damit alle vom Rind auf den Menschen übergehenden, pockenäh Infektionen und Prozesse, die nicht gegen Pocken immunisierten, beze

Die Melkerknoten sind eine selbständige Erkrankung, charakterisier das Erscheinen von Knoten an den exponierten Hautstellen von Pe die Kuhe melken oder mit Kuhen oder anderen Haustieren zu tun hab sich an diesen anstecken Zur Vakzineerkrankung bestehen Untersch klinischer und epidemiologischer Hinsicht Die Melkerknoten sind kontagiös und sehr dermatotrop, die Veränderungen sind oberflächlich weniger destruktiv

Das Melkerknotenvirus ist nicht übertragbar auf die üblichen Ve tiere und auf die Chorioallantoismembran des Bruteies *Wheeler* und C beobachteten auch nach mehreren Blindpassagen keinen zytopath Effekt in HeLa-Kulturen

Nasemann und *Deubner* sowie *Marchionini* und *Nasemann* halten Grund ihrer zahlreichen Untersuchungen für wahrscheinlich, daß der F

des „echten" Melkerknotens das Paravakzinevirus (*v Pirquet, Lipschutz*) ist. *Nasemann* und *Bauer* reihen das Virus auf Grund ihrer morphologischen Untersuchungen in die Gruppe der Pockenviren ein

Wheeler und *Cawley* bestätigen die bisher vorliegenden biologischen Befunde über das Melkerknotenvirus, sind aber der Ansicht, daß die Erkenntnisse über die Ätiologie der Erkrankung noch nicht befriedigend sind

Die Möglichkeit, daß der Erreger der Melkerknoten mit einer anderen originären Pockenart (Schaf-, Ziegen-, Schweinepocken, Stomatitis papulosa des Rindes, Pustulardermatitis der Schafe und Ziegen) identisch ist, wurde bisher noch nicht ausgeschlossen und muß mit in den Kreis der Betrachtungen gezogen werden Fast all diese originären Pockenarten, besonders die Stomatitis papulosa des Rindes und die Pustulardermatitis der Schafe und Ziegen, können beim Menschen „melkerknotenähnliche" Hautprozesse hervorrufen Dabei ist interessant, daß sich diese Erreger schlecht bis nicht in den üblichen kleinen Versuchstieren und im bebrüteten Hühnerei zuchten lassen, also Eigenschaften besitzen, die stets auch vom „Erreger" des Melkerknotens beschrieben werden Man muß daran denken, daß der Melkerknoten ätiologisch nicht einheitlich ist Von Fall zu Fall kann ihm ein anderes dieser originären Tierviren zugeordnet sein

Zweiter Teil

DIE POCKEN DES MENSCHEN

Cruel and unpartiall Sicknesse,
Sword of that Arch-Monarke Death,
That subdues all strength by weaknesse,
Whom all Kings pay tribute breath.

(Thomas Stillman 1602)

Aus der Geschichte der Seuche

Die Pocken sind eine uralte Krankheit Ihre klare, klinische Symptomatik wie auch der mörderische Charakter der Seuche haben sich der Menschheit tief eingeprägt Wo die Pocken aufgetreten sind, haben sie Spuren hinterlassen Wir lesen darum in der alten Literatur sehr eingehende Beschreibungen und können das Auftreten der Seuche, ihr Kommen und Gehen ziemlich lückenlos rekonstruieren Die Anfänge ihrer Geschichte sind jedoch in Dunkel gehüllt

Eine Reise durch Nordindien führte den Verfasser vor einigen Jahren auch in das Hinterland von Assam Eindrucksvoll war der Besuch eines indischen Dorfes am Ufer des Brahmaputra zur Zeit einer Pockenepidemie Die Bevölkerung umlagerte in Scharen ein kleines Heiligtum, welches der Pockengöttin *Shitla* geweiht war Ein Abbild ihres Wahrzeichens, die Figur des Esels, hatte man außen auf die Lehmmauer des kleinen Gebäudes gemalt An verschiedenen Ecken des kleinen Dorfes befanden sich weitere Standbilder der Göttin. In der hereinbrechenden Dämmerung flammten überall die Lichter vor den Heiligtümern auf. Trommeln ertönten, Gebete wurden gemurmelt, die Priester nahmen die Opfergaben in Empfang, und es türmten sich Berge von Blumen und Früchten.

Überall in Indien stehen Heiligtümer der Pockengöttinnen. Diese werden auch unter den Namen *Mariatale*, *Patragali* oder *Takurani* verehrt Wir finden sie bereits in den Sanskritschriften erwähnt, sie waren also schon um 1500 v. Chr bekannt Vielleicht dienten sie in jener Zeit auch als Gottheiten gegen andere Hautkrankheiten Wir können die Geschichte der Pocken in Indien darum nicht mit Sicherheit bis in die vorchristliche Zeitperiode zurückverfolgen Nur aus Indien ist uns ein noch heute lebendiger Kult von Pockengöttinnen bekannt, und wir sind wohl zu der ganz allgemeinen Annahme berechtigt, daß die Anfänge der Seuche hier sehr weit zurückreichen

Auch in China sollen die Pocken schon vor unserer Zeitrechnung aufgetreten sein, ob aus Indien oder nach beiden Ländern aus einem zentralasiatischen Urherd eingeschleppt, wird nicht mehr zu klären sein *v Einsiedel* zitiert eine Monographie von *Moore*, derzufolge die Krankheit 1122 v Chr nach China gekommen sein soll

Über das Vorkommen der Pocken bei den Ägyptern, Griechen und Römern sind die Ansichten geteilt Tatsache ist, daß eine befriedigende Darstellung der Krankheit aus diesen Kulturepochen der Menschheit fehlt. Wenn auch in den alten Schriften die verschiedenartigsten Hautkrankheiten in einen Topf geworfen wurden, so ist es doch unwahrscheinlich, daß ein so prägnantes klinisches Bild, wie es die Pocken aufweisen, der Aufmerksamkeit der Ärzte, Kunstler und Schriftsteller entgangen wäre

Eine sichere Nachricht uber die Pocken haben wir erst von den aus Persien stammenden, alten arabischen Ärzten Der bedeutendste, *Ibn Zakarja Razi*, lebte um 900 n Chr Ihm verdanken wir die erste, sehr eingehende Beschrei-

bung der Krankheitserscheinungen. Ohne Zweifel war Arabien in den ersten Jahrhunderten n Chr eine Quelle der Pocken Von Indien erreichte der Handel über die Pässe des Hindukusch die berühmte alte Seidenstraße welche Mittelasien mit China und Osteuropa verband. In Turkestan teilten sich diese Wege Ein Teil der Handelskarawanen zog nach den Plätzen des Vorderen Orients Die Handelsbeziehungen waren sehr rege, und es ist anzunehmen, daß auf diesen Wegen auch die Pocken nach Arabien kamen Diese Erklärung klingt plausibler als die Annahme, der sogenannte Elefantenkrieg der Abessinier 572 n Chr. habe den Arabern die Pocken beschert

Die spätere Überflutung Europas mit den Pocken ist zweifellos von Arabien ausgegangen Kriegszuge mögen dazu beigetragen haben Da jegliche Literatur fehlt, haben wir keinen Anhalt, wann die Seuche zum ersten Male in Afrika aufgetreten ist. Auch hier haben die Missionierung durch den Islam, der Handelsverkehr von Arabien her und die Sklavenjagden der Mohammedaner das Ihre beigetragen Im Jahre 711 brachten die Sarazenen die Pocken nach Spanien, von wo aus sich die Seuche über Westeuropa ausbreitete Andere Eintrittspforten vermittelten wahrscheinlich auch die Kreuzzüge

Schon vor den persischen Ärzten hat ein Bericht des Bischofs *Marius von Avenches* 570 n Chr das Auftreten der Krankheit in Südfrankreich erwähnt. Hier wird auch erstmals das Wort „Variola“ verwendet. Die weiteren Mitteilungen uber das erste Vorkommen in den verschiedenen Ländern sind recht spärlich Die vorhandenen Aufzeichnungen lassen aber erkennen, daß die Seuche in den folgenden Jahrhunderten stetig an Boden gewann, und ab dem 15 Jahrhundert waren die Pocken in allen Ländern Europas eine endemische Krankheit

Wo die Pocken zum ersten Male auf eine Bevölkerungsgruppe trafen, waren die Folgen verheerend Es ist erschutternd, in den Schriften der alten Ärzte über die angerichteten Verwüstungen zu lesen „Die tötendste Pest hat zu keiner Zeit größere Verheerungen angerichtet, als natürliche Pocken in Völkerschaften gedrungen, denen dies grausamere Übel bisher noch unbekannt war“, schreibt 1779 der neapolitanische Kinderarzt *Michael Sarcone* Zahlenangaben aus dieser Zeit über den Umfang der Opfer fehlen In Analogie zu den Todeszahlen bei ungeimpften Kindern dürfen wir annehmen, daß der erste Einbruch der Pocken in eine ungeschützte Bevölkerung diese um mehr als ein Drittel reduzierte Wer mit dem Leben davonkam, war zwar mit Narben gezeichnet, hatte aber immerhin einen Schutz vor neuerlicher Erkrankung erworben So konnte die Seuche erst wieder in Erscheinung treten, wenn genug „Pockenfähige“, d h Kinder, herangewachsen waren Diese Tatsache beeinflußte den Charakter der Seuchenzüge ganz wesentlich Auch die Dichte der Bevölkerung war ein entscheidender Faktor. So wurden die Pocken in den enger besiedelten Gegenden zu einer Kinderkrankheit, die in gewissen Zeitabständen die Bevölkerung heimsuchte Diese Intervalle waren für jede Gegend typisch als Funktion der Zahl der Bewohner und der Verkehrslage. Blieben diese Faktoren immer dieselben, änderte sich auch die Perio-

dizität der Pocken nicht So sehen wir in den Berichten z B aus Wien und aus anderen Städten ein sehr regelmäßiges Auftreten alle 4, 6 oder 7 Jahre Aus der Geschichte wissen wir dann von Jahren der großen Pockennot, wo die Krankheit mit besonderer Heftigkeit tobte In den Jahren dazwischen war sie nicht etwa ausgestorben, sie schwelte nur unbeachtet weiter, bis wieder ihre Zeit gekommen war

Jede Bevölkerungsbewegung, verursacht durch Kreuzzüge, Hungersnot usw, veränderte das obenbezeichnete Seuchenbild entscheidend. In sehr dünn besiedelten Gegenden, wie z B auf Island, fehlten die Voraussetzungen für eine kurzfristige, regelmäßige Wiederkehr Hier konnte es schon einmal 25 Jahre dauern, bis genug Pockenfähige nachgewachsen waren, und die Seuche wieder Boden fassen konnte Dann verlor sie aber ihren Charakter als Kinderkrankheit und zeigte die hohe Infektiosität für alle Ungeschützten, die ihr an sich eigen ist.

Im Jahre 1517 wurden die Pocken durch ein spanisches Schiff nach San Domingo eingeschleppt, verheerten Kuba und Mexiko und kamen schließlich nach Nord- und Südamerika Zur Verbreitung in Nordamerika haben besonders die Sklavenschiffe beigetragen, die ihre Menschenfracht aus Westafrika holten Der letzte Erdteil, der die Seuche kennenlernte, war Australien 1838 kamen die Pocken nach Sidney

Der ständige Befall Europas mit der Krankheit veränderte den Seuchencharakter an den verschiedenen Orten Hinzu kam, daß die im 18 Jahrhundert häufiger ausgeführte Variolation sich auswirkte Modifizierte Pocken traten zu dieser Zeit auf, und der Engländer *Thomas Sydenham* beschrieb erstmals eine milde Form der Krankheit Aus den zeitgenössischen Berichten kann man sich zwar ein Bild uber den lokalen Charakter eines Ausbruchs verschaffen, doch fehlen jegliche Aufzeichnungen, die eine brauchbare Statistik erlauben würden Wo aber der Versuch einer Zusammenstellung aus vorhandenen Sterberegistern gemacht wurde, zeigte sich doch die noch ungebrochene Kraft der Seuche Nach einer Berechnung von *Junker* (zitiert bei von *Einsiedel*) starben 1796 in 10 preußischen Verwaltungsbezirken 75 424 Menschen, davon 12 405 an den Pocken *Kißkalt* hat die Sterbefälle der Jahre 1767—1803 in Königsberg zusammengestellt Auf 100 Todesfälle kamen 6 84 Pockentodesfälle, im Maximum 22,93, im Minimum 0,36

Die jüngste Seuchengeschichte der Pocken wurde durch die von *Edward Jenner* 1796 eingeführte Vakzination entscheidend gestaltet Morbidität und Mortalität sanken sofort ab, wo man das neue Verfahren in konsequenter Weise durchführte Dieser bis dahin noch nie erlebte Einfluß auf die Seuche hatte eine rasche Verbreitung der Vakzination zur Folge, und in den ersten Jahrzehnten des 19 Jahrhunderts wurden große Landstriche Europas pockenfrei In dieser Zeit erlebte man aber auch die ersten Fälle von „Varioloid“ Die variolöse Natur dieser Krankheit der Geimpften verkannte man anfangs, bis ihre Häufung den Zusammenhang offenbarte Schlechter Impfstoff und

nachlassender Impfschutz verursachten später eine langsame Zunahme der schweren Krankheitsformen, wobei sich ein Hinüberwechseln in höhere Altersgruppen bemerkbar machte. Aus der Kinderinfektion der früheren Jahrhunderte war wieder eine *Erwachsenenkrankheit geworden*

Diese Entwicklung bahnte sich nach dem 3 Jahrzehnt des vorigen Jahrhunderts an und blieb dann in der Folgezeit ziemlich stabil Die Pockentodeszahlen stiegen aber langsam an. So starben nach *Gins* z. B in Berlin jährlich an Pocken

1850–1854	5 Personen
1855–1860	18 „
1860–1864 . . .	30 „
1865–1869	26 „

Die Aufstellung ist deshalb aufschlußreich, weil sie die Vorboten der kommenden Ereignisse erkennen läßt 1870–1873 entwickelte sich eine Pandemie welche dem Wuten während der vergangenen Jahrhunderte nicht nachstand Über 100 000 Todesfälle zählte man in Deutschland Dieser Rückschlag gab den letzten Anstoß zur Einführung der pflichtgemäßen Erst- und Wiederimpfung durch das Reichsimpfgesetz 1874, wodurch die Pocken bei uns praktisch zum Erlöschen kamen Nach dem 1. Weltkrieg, verursacht durch Einschleppung aus dem Osten, zeigten sich Pockenfälle in Ostdeutschland 1921 hatte die Schweiz vorzugsweise, in den Kantonen ohne Pflichtimpfung, eine Epidemie mit rund 5000 Erkrankten Der 2. Weltkrieg verschonte die deutsche Zivilbevölkerung Lediglich in Thrazien entwickelte sich 1943 im Gebiet von Demotika an der griechisch-türkischen Grenze ein größerer Seuchenherd Es wurden 1219 Pockenfälle gezählt, 242 Menschen fielen der Seuche zum Opfer (*Schmitz*)

Die heutige Verbreitung der Pocken

Aus vielen Ländern sind die Pocken verschwunden und sogar den Ärzten nur mehr dem Namen nach bekannt Trotzdem gibt es noch große Pockenzentren in der Welt Den mit der Materie weniger Vertrauten überraschen die *hohen Zahlen, die noch in den Zusammenstellungen der WHO* aus den letzten Jahren ersichtlich sind Die in Abb 25 wiedergegebene Karte verwertet die Angaben der WHO aus den Jahren 1953—1957 Zur Kritik dieser Angaben sind einige Bemerkungen über das Urmaterial notwendig Unterlagen der statistischen Auswertung sind die Wochen- und Monatsmeldungen der Gesundheitsbehörden der einzelnen Länder Die Zuverlässigkeit dieser Berichte ist so unterschiedlich, daß jeder Auswertung nur *ein sehr bedingter* Aussagewert zukommt In manchen Staaten erfaßt der gutorganisierte Gesundheitsdienst jeden einzelnen Krankheits- und Todesfall, in anderen Ländern müssen sich die zentralen Behörden mit dem begnügen, was zufällig zu ihrer Kenntnis gelangt Wo kein Meldewesen existiert, sind auch statistische Erhebungen über Krankheiten nicht möglich Vielfach repräsentieren die der WHO mitgeteilten Zahlen nur die Krankheitsfälle, welche in den Isolier-

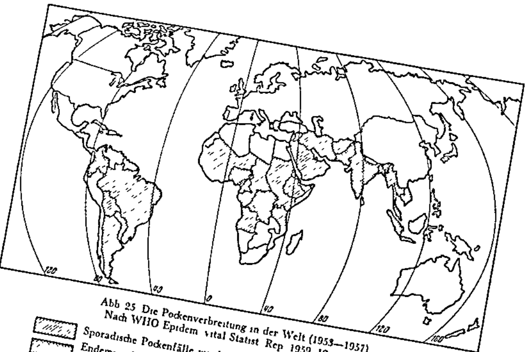


Abb 25 Die Pockenverbreitung in der Welt (1953—1957)
Nach WHO Epidem vital Statist Rep 1959, 12, 1—24

Sporadische Pockenfälle werden jedes Jahr gemeldet

Endemiegebiete (Kolumbien, Ekuador, Belgisch-Kongo, Nigeria, Indische Union, Pakistan)

abteilungen der Hospitäler Aufnahme finden So stellen alle erreich Übersichten letzten Endes nur eine grobe Schätzung dar. Sie sind aber b bar, wenn wir sie als *Minimalzahlen* auffassen, und man kann soga Jahre miteinander vergleichen, wenn wir Grund haben, anzunehmen sich der Erhebungsfehler in einem Lande nicht geändert hat

Die früheren Pockenkarten der WHO lassen noch die Auswirkunge letzten Krieges erkennen Die neueren Übersichten weisen die erhebliche besserung der Pockenlage in verschiedenen Ländern aus. Diese wird im we lichen vom Verhältnis der durch Impfung oder frühere Erkrankung gesc ten Personen zu den Ungeschützten beeinflußt, ferner, wie schon erwähnt der Dichte und der Fluktuation der Bevölkerung mitbestimmt. Mit der I kehr zu geordneten Verhältnissen war es möglich, die Maßnahmen der Po abwehr zu verbessern, und so zeigen die in folgenden Tabellen aufgenor nen Berichte aus den letzten Jahren eine weitere Einengung der Seuche gar ein Freiwerden einzelner Gebiete Um so deutlicher heben sich aber die großen Pockenzentren der Welt ab, wo die Kräfte des einzelnen La offenbar nicht ausreichen, eine grundsätzliche Änderung der Pockenlage beizuführen

In der Tabelle der Zahlen aus *Europa* (7) erscheint nur das Jahr 195 vollständig pockenfrei. Es handelte sich durchwegs um eingeschleppte F und die jeweiligen Zahlen lassen erkennen, welchen Umfang ein Pocken bruch dann in den einzelnen Ländern annehmen kann.

Es ist kein Zufall, daß Länder mit schwachem Impfschutz, wie Engl die Niederlande und Frankreich, stärker betroffen sind Auf die Ursa der schlechteren Durchimpfung soll im Rahmen dieser Ausführungen n näher eingegangen werden Es spielen eine Reihe von Faktoren eine Roll die Einführung der Gewissensklausel oder die laxere Handhabung des In programms Für die Ausdehnung eines Pockenausbruches ist auch der Ges heitsdienst verantwortlich, der verständlicherweise *dort langsamer fu* tioniert, wo schon lange keine Pocken mehr vorgekommen sind

In der Statistik der Bundesrepublik erscheint 1958 um die Jahreswende reits die Heidelberger Epidemie mit einem Anteil von 11 Erkrankten Di Vorkommnis, wie auch die Zahlen einiger anderer europäischer Epidem *werden noch gesondert erörtert (s S 193).*

Zu den Meldungen aus europäischen Ländern ist noch zu bemerken, daß sich einige Male um Auftreten von Variola minor gehandelt hat, was die m rigen Todeszahlen ausweisen.

Die Einschleppung nach Europa geschah *früher auf dem Seewege.* I *„erste Lufttransport" der Variola aus Indien erfolgte* 1946 und die Quelle eines Ausbruches in Arras (Frankreich) 1954 wurden die Epider in Vannes (Frankreich), 1957 ein Fall in Hamburg, 1958 die Ausbreitu in Heidelberg und 1959 ein Fall in Berlin durch Übertragung auf dem Lu wege verursacht

Tabelle 7:

Die Pockenverbreitung in Europa während der Jahre 1950—1958

( ) = Sterbefälle

Zusammengestellt nach WHO Epidem vital Statist, Rep 1959, 12, 1-

Land	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	
Bundesrepublik Deutschland	—	—	—	—	—	—	—	1 (—)	
Belgien	2 (2)	—	—	—	—	3 (—)	—	—	
Spanien	2 (2)	3 (—)	1 (—)	1 (—)	2 (—)	—	—	—	
Frankreich	—	—	75 (5)	—	15 (—)	87 (18)	—	—	—
Griechenland	13 (3)	—	—	—	—	4 (4)	—	1 (—)	—
Irland	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Italien	1 (—)	—	—	—	—	—	—	4 (—)	—
Luxemburg	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Norwegen	1 (1)	—	—	—	—	—	—	—	—
Niederlande	—	52 (2)	—	—	40 (—)	—	—	—	—
Portugal	65 (2)	78 (3)	36 (1)	9 (1)	—	—	—	—	—
England und Wales	8 (—)	27 (10)	135 (1)	30 (8)	—	—	—	2 (—)	5 (—)
Schottland	19 (6)	—	—	—	—	—	—	—	—
Schweden	1 (1)	—	—	—	—	—	—	—	—
Schweiz	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Die *Vereinigten Staaten* von Amerika (Tabelle 8) sind seit 1954 erstmals pockenfrei Auch *Alaska* und *Kanada* melden kein Vorkommen *Mexiko* war jahrelang ein endemischer Pockenherd, fehlt aber jetzt in den Berichten der WHO *Britisch Honduras, Guatemala, Salvador, Nikaragua, Costa Rica, Panama, Kuba, Haiti, Dominikanische Republik* und *Jamaika* sind angeblich frei von Pocken

Tabelle 8:

Die Pockenmeldungen der amerikanischen Staaten von 1953—1957

( ) = Todeszahlen

Zusammengestellt nach WHO Epidem. vital Statist Rep. 1959, *12*, 1—24

Land	1953	1954	1955	1956	1957
USA	4	—	—	—	—
Argentinien	306 (—)	251 (31)	55 (3)	86 (5)	335 (?)
Brasilien	923 (9)	1035 (24)	2580 (45)	2385 (44)	1014 (28)
Paraguay	770 (—)	207 (—)	57 (1)	132 (?)	103 (?)
Uruguay	7 (—)	1 (—)	43 (1)	42 (—)	2 (—)
Chile	9 (2)	? (4)	—	—	—
Peru	172 (—)	115 (?)	—	—	—
Bolivien	429 (201)	624 (?)	372 (?)	481 (?)	1310 (?)
Kolumbien	5526 (408)	7203 (282)	3404 (206)	2572 (157)	2103 (226)
Ekuador	708 (?)	2516 (267)	1831 (219)	669 (?)	913 (?)
Venezuela	72 (1)	13 (1)	2 (?)	4 (—)	—

Die großen Alastrim-Epidemien, die zu Beginn unseres Jahrhunderts *Südamerika* heimsuchten, wurden abgelöst durch örtlich begrenzte Seuchenzüge, die sich nun mit geringen Schwankungen alljährlich in einigen Ländern zei- [illegible] *Ekuador* [illegible] len [illegible] der Beteiligung von Variola minor (Alastrim) gehandelt hat

Dauerherde in *Afrika* sind *Belgisch-Kongo* und *Nigerien*, deren Befallszahlen nur geringe Schwankungen zeigen Sowohl aus den Krankheitsangaben wie aus den Todeszahlen ist ersichtlich, daß beide Krankheitsformen, Variola major und Variola minor, heimisch sind (Tabelle 9)

Tabelle 9

Pockenverbreitung in einigen Ländern Afrikas (ohne Sterbezahlen)
Zusammengestellt nach WHO Epidem. vital Statist. Rep. 1959, 12, 1—24

Land		1953	1954	1955	1956	1957
Kongo	Var. major.	274	479	518	970	240
	Var. minor	4427	4742	5703	3693	1792
Nigeria .		3259	6372	5828	4614	9733
Sudan .		3030	4200	1427	438	285
Tanganjika		1200	928	542	605	856
Französisch-Westafrika		4380	3869	3983	4855	12873

Die Länder des *Vorderen Orients* galten lange als pockenfrei. Umschriebene pidemien im *Irak* und *Libanon* 1957 erinnerten aber an die Existenz der uche Trotz des Verkehrs zur Zeit der Pilgerzüge meldet *Saudi-Arabien* ver-ltnismäßig wenig Fälle Auch die anderen Länder Vorderasiens fallen noch it durch große Zahlen auf (Tabelle 10)

Tabelle 10

Pockenerkrankungen in Mittel- und Südostasien und im Fernen Osten (ohne Sterbezahlen)
Ausgenommen Pakistan und Indische Union. Zusammengestellt nach WHO Epidem. vital Statist. Rep. 1959, 12, 1—24

Land	1953	1954	1955	1956	1957
Syrien	3	7	—	—	?
Saud. Arabien	162	5	1	9	65
Irak	231	27	72	2173	1924
Iran	148	90	542	1616	1008
Afghanistan	1813	1725	1345	1002	239
Ceylon	2	1	—	—	19
Burma	164	216	1675	4223	2739
Thailand	44	20	117	4	3
Malaya	5	—	—	—	—
Laos	15	—	—	—	—
Kambodscha	1788	435	495	525	111
Vietnam	1582	3588	923	256	83
Indonesien	2584	1878	1377	2917	1550
Formosa	14	9	—	—	—
Japan	6	2	1	—	—
Korea	3349	781	2	9	7

Frei von Pocken sind im Fernen Osten: *Japan, Hongkong, Malaya, Nordborneo, Philippinen, Timor, Niederländisch-Neuguinea,* die Inselgruppen in *Ozeanien,* die *Neuen Hebriden,* die *Gilbert-* und *Ellice-Inseln,* die *Osterinsel,* ferner *Australien, Neuseeland* und *Hawaii.*

Bis vor einigen Jahren waren in *Asien,* außer Indien und Pakistan, noch eine Reihe von Ländern erheblich verseucht. Die Verhältnisse haben sich in der Zwischenzeit gebessert. Die enge Verbindung zu den endemischen Pockenherden bietet aber immer wieder die Möglichkeit zu lokalen Ausbrüchen. Noch immer ziehen die Nomaden aus den Niederungen Indiens alljährlich in den Hindukusch und bringen auch die Pocken mit in die Hochtäler Afghanistans. Viele Tausende von Pilgern suchen die großen Wallfahrtsstätten auf, die Mohammedaner in Arabien, im Iran und Irak, die Hindus und Buddhisten in Indien und Burma. So flackern in diesen Teilen Asiens stets von neuem Pockenepidemien auf.

Ein eigener Seuchenherd bestand seit jeher in *Korea.* Die jüngsten Berichte zeigen, daß man dort einen sehr erfolgreichen Feldzug gegen die Pocken durchführt und die Übertragungen bis auf wenige Fälle im Jahre reduzieren konnte.

Über große Gebiete Asiens besitzen wir keine Nachrichten. Weder Peking noch Moskau geben Unterlagen bekannt.

Die großen Pockenzentren Asiens liegen in Indien und Pakistan. Folgend sind die Seuchenberichte *Pakistans* aus den letzten Jahren zusammengestellt (Nach WHO Epidem. vital Statist. Rep. 1959, *12,* 1–24.)

1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957
22478	43620	14589	5065	2568	3261	5323	23770

Es fallen zwei Pockenjahre auf, nämlich 1951 und 1957. Die meistbetroffenen Gebiete sind hier die Staaten Bahawalpur, Punjab und Ostbengalen. Sie gehören in geomedizinischer Hinsicht zum Raum der Indischen Union und es ist daher zweckmäßiger, sie in die Betrachtung dieses Landes einzubeziehen.

Die *Indische Union* ist der größte Staat des Subkontinents und zählt zu den volkreichsten Gebieten der Erde. Die Dichte seiner Bevölkerung steigt in einigen Landschaften auf über 1000/qkm an. Das riesige Gebiet gliedert sich vom Himalaja bis zur Südspitze in die verschiedensten Klimazonen. Die Union ist politisch in eine Reihe mehr oder weniger selbständiger Staaten aufgeteilt, die auch ihre eigenen Gesundheitsdienste haben. Das Land besitzt seit jeher einen gut funktionierenden Behördenapparat. *Was aber an*

[illegible]

Schwierigkeiten, in einem Lande mit einer Vielzahl verschiedenster Sprachen und Religionen ein geordnetes Meldewesen aufzubauen. Die in den nächsten

Tabellen wiedergegebenen Zahlen enthalten darum meist nur die Fälle, welche hospitalisiert wurden Nach Schätzung eines Referenten des Gesundheitsministeriums in Delhi sind die tatsächlichen Zahlen zehnmal höher anzusetzen

Wie aus der Jahresaufstellung ersichtlich, ging der Umfang der Pockenepidemien seit 1950 zurück, um in den letzten Jahren wieder anzusteigen (Nach WHO Epidem vital Statist. Rep 1959, *12*, 1–24)

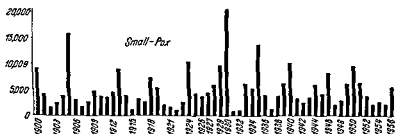
1950	1951	1952	1953	1954	9155	1956	1957
157332	251318	73295	36857	46828	41934	45166	78896

Die für die *Seuchenkurve der Variola* typische Wellenbewegung kommt besser zum Ausdruck, wenn wir uns auf die Betrachtung kleinerer Räume beschränken Bei der Größe des Landes verwischen sich die Einzelheiten So können sporadische Epidemien in Landesteilen, die sehr entfernt voneinander liegen, für das Gesamtgebiet einen hohen Jahreswert ergeben, welcher dann ein falsches Bild vermittelt Sehr anschaulich illustriert das An- und Abschwellen der Seuche ein Kurvenbild aus dem Staate Bombay Alle 5–6 Jahre steigt der Seuchengipfel an, kein Jahr ist aber ganz pockenfrei (Tabelle 11)

Tabelle 11

Jährliche Pockentodeszahlen im Staate Bombay

Nach einer Zusammenstellung des Public Health Department Bombay von 1956



In der Tabelle 12 erscheinen die letzten Jahresmeldungen einiger Teilstaaten gesondert Westbengalen mit Kalkutta sowie die benachbarten Staaten Orissa und Bihar treten als einheitliches Seuchengebiet klar hervor und zeigen sehr deutlich die großen Pockenjahre In den dazwischenliegenden Zeiten sind die Zahlen sehr niedrig, ganz frei sind diese Gebiete aber nie Unabhängig davon verläuft die Seuchenkurve in den Südstaaten und an der Westküste, obwohl auch hier schwach und stärker befallene Jahre zu erkennen sind Eine zuverlässigere Auskunft über den unterschiedlichen Befall der indischen Teilstaaten geben die auf die Einwohnerzahlen bezogenen Sterblichkeitsziffern. Die Übersicht auf der Karte Abb 26 gründet sich allerdings auf die Erhebungen des längst überholten Census von 1951 Sie ver-

mittelt aber einen noch brauchbaren Überblick und zeigt, daß fast in jedem Land dieses Subkontinents Pocken vorkommen Das eigentliche Zentrum liegt aber am Mündungsgebiet des Ganges und Brahmaputra

Tabelle 12.

Pocken-Todeszahlen aus einigen Ländern Pakistans und der Indischen Union.

Zusammengestellt nach WHO Epidem. vital Statist. Rep. 1959, *12*, 1—24 und für das Jahr 1957* nach den Wochenmeldungen der WHO

* = vorläufige Zahlen

Land	1953	1954	1955	1956	1957
			Pakistan		
Karachi Area	39	42	4	10	177
West-Pakistan .	2817	645	377	19	33
Ost-Pakistan . .	788	188	979	2101	10903
			Indische Union		
Bihar . . .	2178	2719	3922	851	582
West-Bengalen	513	850	502	1185	5800
Orissa .	1781	879	389	102	1477
Uttar Pradesh	13625	16405	15262	5742	1033
Madras	2733	1711	862	1129	4063
Bombay	2112	3048	2419	1036	1662

Eine *Monatskurve* des Pockenvorkommens in Gesamtindien läuft gleichsam den Jahreszeiten parallel (Abb 27) Während der Trockenzeit steigt sie an, erreicht einen Gipfel im April/Mai und fällt dann mit den einsetzenden Monsunregen stark ab, um erst im Dezember wieder nach oben zu klettern Vollständig pockenfrei ist kein Monat. Es wäre nicht richtig, diese jahreszeitlichen Kurvenbewegungen Einflüssen klimatischer oder atmosphärischer Art, der Abwehrlage des Organismus oder der Aktivität des Erregers zuzuschreiben. Diese Faktoren mögen eine Rolle spielen, die Hauptursache der Schwankungen im Seuchenbild ist aber die Fluktuation der Bevölkerung Es sind vor allen Dingen die großen religiösen Feste, die einen Pilgerstrom nach den heiligen Plätzen am Ganges im Norden oder nach den Tempelstätten im Süden des Landes lenken Der jährliche Monsunregen wirkt sich aber in Indien sehr einschneidend auf die Reisemöglichkeiten aus, und die Wanderbewegung der Bevölkerung kommt praktisch zum Stillstand

Die Pockenzahlen für Pakistan und für die Indische Union bringen uns erneut zum Bewußtsein daß wir von einer Lösung des Pockenproblems in der Welt noch weit entfernt sind Man hat durch eine Fülle von Impfvorschriften zwar einen Schutzwall um die Pockenherde der Erde errichtet, für die Bekämpfung der Seuche in ihren Heimatgebieten aber nicht sehr viel getan

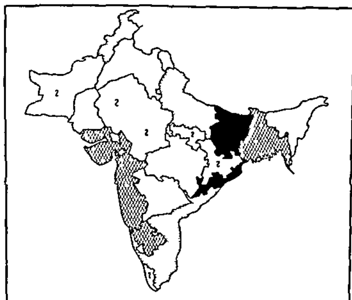


Abb 26 Indien und Pakistan Verbreitung der Pocken in den Jahren 1932 bis 1946 Mittlerer Wert der Todesfälle (Endemicity Death Rates), bezogen auf 10000 Einwohner Aus WHO Epidem vital Statist Rep 1953, *6*, Nr 9

unter 5 0 | 5 0—9,9 | 10,0—14 9 | 15 0 und mehr | ? Zahlen nicht erhältlich

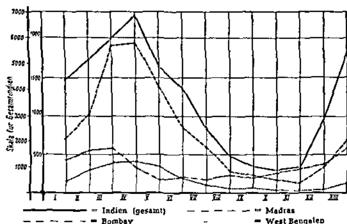


Abb 27 Die offiziellen Pockenzahlen des Jahres 1954 für Gesamt-Indien, Bombay, Madras und West-Bengalen

Erstmals hat die 11. Tagung der WHO in Minneapolis 1958 sich mit dem Problem einer aktiveren Bekämpfung der Pocken befaßt. Durch die Herstellung tropenfester Trockenimpfstoffe und die Durchführung einer umfangreichen Impfkampagne in den Endemiezentren hofft man, in Kürze die Ausrottung der Pocken zu erreichen. Theoretisch ist es nicht schwierig, ein Programm aufzustellen, das die Millionen Ungeimpfter auf dem indischen Kontinent erfaßt. Die praktische Durchführung erfordert jedoch einen ungeheuren Aufwand an finanziellen Mitteln und Personal. (Siehe unter „Möglichkeiten der Abwehr".)

Es ist fraglich, ob es je gelingt, die Pocken in den endemischen Gebieten ganz auszurotten. Wer die Verhältnisse kennt, wird den offiziellen Optimismus diesbezüglicher Berichte nicht ganz teilen. Der Erfolg einer lückenlosen Durchimpfung der Millionen in Afrika und Indien rechtfertigt zwar jede Bemühung in dieser Richtung. [illegible]

inapparenter Infektionen bei Affen (siehe Abschnitt „Tierpocken") macht eine „Irradikation" der Pocken in diesen Ländern zu einer etwas problematischen Angelegenheit.

Zur Pathogenese der Variola

Zum Verständnis der Klinik der Variola ist es notwendig, nochmals auf die Pathogenese einzugehen. Auf die Ausführungen im virologischen Abschnitt wird verwiesen. Die Übertragung erfolgt von Mensch zu Mensch durch Tröpfcheninfektion mit der Atemluft. Bei jedem Hustenstoß des Kranken kann der Erreger massenhaft ausgeschleudert und von Personen der Umgebung eingeatmet werden. Das ist der wichtigste Infektionsmodus. Die große Tenazität des Variolavirus im trockenen Zustand ermöglicht aber auch seine Inhalation durch Staub. Auf Wäsche und Kleidungsstücken angetrockneter Pusteleiter behält monate- und jahrelang seine Infektiosität. So wird auch immer wieder von Übertragungen durch beschmutzte Wäsche berichtet.

Die Möglichkeit einer Übertragung durch Fliegen wurde früher öfters in Erwägung gezogen und durch den Virusnachweis gestützt. Wer die Schwärme von Fliegen gesehen hat, welche bei unhygienischen Verhältnissen auf den Geschwüren der Kranken sitzen, dem drängt sich diese Übertragungsmöglichkeit auf. Sie kann aber vernachlässigt werden, denn neben der Tröpfchenübertragung erfolgt die Hauptverbreitung durch die Aufwirbelung von virushaltigem Staub und seine Aufnahme durch die Atemwege.

Andere Wege der Infektion, z. B. durch Schrunden und kleine Verletzungen der Haut, sind theoretisch denkbar, spielen praktisch aber keine Rolle. Auch würde sich hier nicht eine Variola, sondern das klinische Bild der Variolation entwickeln.

Zu diskutieren ist ferner die Möglichkeit einer Aufnahme des Erregers durch den Verdauungstraktus. Ohne Zweifel kann auf diese Weise eine In-

fektion stattfinden Man hat in Bengalen die Pockeninokulation durch Verschlucken von Variolakrusten vorgenommen *Jochmann* zitiert eine Beobachtung von *Eimer* über generalisierte Vakzine durch Verschlucken von Impfstoff Über erfolgreiche Futterungsversuche beim Affen berichtet *Paschen*, der experimentell auch beim Kaninchen durch Vakzinefütterung Pusteln auf der rasierten Haut erzeugen konnte Auf Grund dieser Beobachtungen zieht *Paschen* eine Parallele zur Variola Der durch Tröpfcheninfektion aufgenommene Erreger könne mit dem Speichel in den Magen-Darm-Kanal gelangen, in den abhängigen Lymphbahnen sich vermehren und über den Ductus thoracicus die Blutbahn erreichen Durch diesen Infektionsmodus würde auch die gegenüber der Inokulation in der Haut verlängerte Inkubationszeit der Variola vera zu erklaren sein

Da pathologisch-anatomische Befunde über diese erste Phase der Infektion fehlen, sind alle Erörterungen zum Modus der Erregeraufnahme nur Hypothese Es ist denkbar, daß der in Krusten eingeschlossene Erreger die Magensaftbarriere ungeschädigt passiert und so gelegentlich zum Ausbruch der Krankheit fuhrt Der ubliche Infektionsweg ist das sicher nicht, und so hat man heute keinen Zweifel uber die Bedeutung der Lunge als Aufnahmeorgan Nur bei zwei besonderen Formen der Infektion scheidet der Respirationstrakt mit Sicherheit als Eintrittspforte aus das ist bei der Variolation und bei der transplazentar erworbenen Variola Beide Formen werden noch gesondert besprochen

Wir kennen die Bedeutung der Atmungswege für die Aufnahme des Erregers, doch ist keineswegs geklart, auf welche Weise er die Schleimhaut durchdringt Vermehrt sich das Virus an der Eintrittspforte, muß auch ein Zellzerfall die Folge sein Diese zuerst von *Pfeiffer* als Protopustel bezeichnete primäre Läsion wurde aber nie nachgewiesen. Aus dieser Zeit stammen die sehr eingehenden Untersuchungen an Pockenleichen von *Councilman* und Mitarbeitern In ihren Befunden, wie auch in den Mitteilungen späterer Autoren, vermissen wir jeden Hinweis auf solche initiale Veranderungen an den Schleimhauten

Der Wert negativer Befunde mag gering sein, vor allem, wenn man unterstellt, daß die Aufmerksamkeit des Untersuchers nicht darauf gelenkt war Es müßte aber ein derartiges Initialgeschwür ständig Virus an die Umgebung abgeben. Dem widerspricht die Tatsache, daß der Patient während der Inkubationszeit nicht ansteckend ist Mitteilungen uber scheinbare Ausnahmen muß man mit Vorsicht bewerten So berichtet *Huguenin* (zitiert bei *Friedemann*) uber einen fraglichen Fall. Nach *Paschen* hat eine Bluttransfusion wie auch eine Hauttransplantation während der Inkubationszeit die Infektion verursacht Alle anderen Autoren berichten übereinstimmend, daß Übertragungen wahrend der Inkubationszeit nicht vorkommen. *Friedemann* konnte wahrend einer Berliner Epidemie mehrere Hundert Kontaktpersonen in gemeinschaftlichen Salen mit anderen Kranken unterbringen und erst wahrend der kritischen Zeit, in der mit dem Ausbruch der Krankheit zu rechnen war,

dann die Ansteckungsverdächtigen isolieren Er sah keinen einzigen Fall von Pockenübertragung. Auch *Dixon* hatte keine Bedenken, während der Pockenepidemie in Tripolitanien Kontaktpersonen zwischen dem 3. und 9. Tage nach der Exposition ihren Geschäften nachgehen zu lassen, ohne daß sich daraus ein Sekundärfall entwickelt hätte Diese Beobachtungen beweisen, daß die in Frage kommenden Schleimhäute das eindringende Virus zwar aufnehmen, vielleicht auch dessen Vermehrung ermöglichen, es aber in der Regel nicht wieder an die Umgebung und an die Atemluft abgeben.

Wir wissen nicht, ob bei diesem Prozeß des Eindringens die oberen oder die tieferen Atemwege betroffen sind Die Wahrscheinlichkeit spricht dafür, daß die Alveolen in der Lunge als Aufnahmeorgan dienen Zur Erklärung der weiteren Viruswanderung zieht man *Fenners* Befunde an Mäusepocken heran Der Autor infizierte Mäusestämme intradermal und kontrollierte laufend den Virusgehalt der verschiedenen Organe der im Abstand von einem Tag jeweils getöteten Tiere. Er stellte fest, daß das injizierte Ektromelievirus in wenigen Stunden die lokalen Lymphdrüsen erreicht, sich dort vermehrt, in einer ersten Virämie in das retikuloendotheliale System einbricht und dann nach massiver Vermehrung in einer zweiten Virämie die Krankheitserscheinungen verursacht.

Nun ist der Weg über das Hautorgan ein anderer pathogenetischer Vorgang Wir wissen das aus der Klinik der Variolation und der Vakzination Es kommt zum Ausdruck in der kürzeren Inkubationszeit, die bei Ektromelie nur 7–8 Tage beträgt. Auch bei der Vakzineinfektion des Kaninchens wird das Virus in die Haut eingebracht Diese Verschiedenartigkeit des Infektionsmodus muß einschränkend erwähnt werden Die zeitliche Aufeinanderfolge im Befall der verschiedenen Organsysteme ist beim Tier jedenfalls eine andere

Um die natürliche Infektion des Menschen tierexperimentell nachzuahmen, hat *Reinhart* Meerschweinchen mit Vakzine-Aerosol beatmet Nach vorheriger Chlorgasreizung der Lunge stellte er fest, daß die so behandelte Tiergruppe durch die eingeatmete Vakzine immunisiert wurde Er bewies das durch den negativen *Paul*schen Versuch Ohne Chlorgasreizung waren die Erfolge uneinheitlich In einem zweiten Versuch konnte er nach der Vernebelung das Vakzinevirus während der ersten 24 Stunden sowohl auf der Schleimhaut des Nasenrachenraumes und der Trachea als auch der Lunge nachweisen Später gelang der Nachweis nur mehr an den Alveolarepithelien

Eine Virusvermehrung hat der Verfasser bei seinen Vakzineversuchen nicht bewiesen Sein Vergleich mit der Variola des Menschen ist darum nicht ganz stichhaltig Immerhin spricht mancherlei dafür, daß die Lunge an der Multiplikation des Erregers nicht ganz unbeteiligt ist In diese Richtung weisen unter anderem auch die Befunde bei Variola sine exanthemate

Wahrscheinlich ist die initiale Schädigung der Zellen des Lungengewebes nur passager, und das Virus gelangt sehr rasch in die lokalen Lymphdrüsen, um sich hier zu vermehren In Analogie zu den Beobachtungen von *Fenner* bei

den Mäusepocken und von *Mayr* und *Wittmann* bei den Hühnerpocken dürfen wir annehmen, daß das Variolavirus nach 1–2 Tagen in einer ersten Virämie im retikuloendothelialen System erscheint (Abb 28) Hier wird es von Phagozyten in der Leber, in der Milz, im Knochenmark und wahrscheinlich auch von Zellen der Lungenkapillaren aufgenommen Während der folgenden Inkubationszeit setzt dann die weitere massive Vermehrung des Virus ein, der schließlich kurz vor oder zu Beginn der Krankheitserscheinungen die zweite intensivere Virämie folgt Während die erste virämische Phase zu Beginn der Inkubation rein hypothetisch ist und beim Menschen nie bewiesen wurde, weiß man über diese zweite Virämie einigermaßen Bescheid Nach den Mitteilungen von *Downie* und Mitarbeitern sowie von *MacCallum* und Mitarbeitern fand sich der Erreger bei tödlich verlaufenen Fällen fast regelmäßig im Blut (Tabelle 13) Unsere eigenen Kontrollen (Tabelle 14) umfassen 39 Patientenseren, von denen 18 positiv waren Von 13 Fällen mit primär hämorrhagischer Variola gelang der Nachweis 12mal Die massive, bis zum Tode anhaltende Viramie bei dieser Krankheitsform ist aus der Tabelle ersichtlich Die Virusmenge erreichte 1000 infektiöse Einheiten (Ei–ID 50) pro 0,1 ccm, während wir bei den leichteren Krankheitsverläufen nie mehr als 10 pro 0,1 ccm finden konnten

Tabelle 13

Virusnachweis im Blut bei 22 Variolapatienten (nach Downie)

● = tödlicher Verlauf
○ = Ausgang in Heilung

Krankheitstag	*Positiv*	*Negativ*
1	○	○○
2	●●	○○
3	●●●	●○○○
4	●	○●
5	●	●
6		○
7		○○

Über die Dauer der Virämie konnen wir nur Vermutungen außern. *Downie* nimmt bei den nicht tödlichen Fällen einen sehr begrenzten Zeitraum von einigen Stunden bis zu 2 Tagen an Unsere Tabelle (14) zeigt positive Seren bis zum 6 Krankheitstag, bei einem Fall von Varioloıs noch am 10 Tag und bei einem Fall von Variola pustulosa haemorrhagica sogar noch am 13 Tag Die jüngst veröffentlichten Resultate von *Alivisatos* und Mitarbeitern, denen der Nachweis noch 38 Tage nach Krankheitsbeginn gelungen ist, widersprechen allen bisherigen Daten und können nicht verallgemeinert werden Wir möchten aber annehmen, daß die Virämie, wenn auch in abnehmender Starke, doch etwas länger dauert, als man auf Grund der bisherigen Befunde glaubte vertreten zu können Die Zahl der diesbezüglichen Untersuchungen

Tabelle 14:

Virusnachweis im Blut von 39 eigenen Patienten mit Variola major

Virusgehalt in 0,1 ccm: + = bis 10 infektiöse Einheiten (Ei—ID50)
++ = 10— 100 " " "
+++ = 100—1000 " " "

Diagnose	Zhl der Pat.	Krankheitstag														
		1.	2.	3.	4	5	6.	7.	8	9.	10	11	12	13	14	21
Variola discreta	5				0 0 0	0			0							
Variola confluens	12		+		+ 0 0	0 0 0	+ 0	0 0					0			
Sekundär hämorrh. Variola	2													+		-
Primär hämorrh Variola	13		+	++ +++	+++ + ++ +++ 0	++ ++	++ ++				+					
Variolois	7				+	0	0		0 0		+ 0					

ist noch zu gering. Auch liegt es an der Methodik, wenn kleine Virusmengen sich dem Nachweis entziehen

Der Zeitpunkt, an dem das Variolavirus in größerer Menge in der Blutbahn erscheint, mag mit den ersten Krankheitszeichen zusammenfallen Ein wesentlich früheres Auftreten im Sinne einer 1 Virämie ist möglich, dabei dürfte aber relativ wenig Virus im Blute kreisen Die Angaben von *Kolle* und *Morawitz* (*zitiert in Jochmann-Hegler*), *daß das Virus während der ganzen* Inkubationszeit im Blute kreise, entsprechen weder der klinischen Erfahrung noch den bisherigen virologischen Erkenntnissen

Im Initialstadium erfolgt die erste sichtbare Auseinandersetzung zwischen Erreger und Organismus Wie bei vielen anderen zyklischen Infektionen verläuft sie stürmisch Es wäre naheliegend, die Schwere der Erscheinungen in dieser Phase mit der Intensität der Erregerausschüttung in Beziehung zu setzen *Sicher ist auch die individuelle Reaktion auf den antigenen Reiz* sehr unterschiedlich So finden wir ein schweres Initialstadium auch bei leichten Erkrankungen, wo nur eine mäßige Aussaat die Haut befällt und nur sehr spärliche Pusteln auftreten Wie noch später ausgeführt wird, ist das Initialstadium meist durch eine mehr oder weniger heftige Fieberperiode und durch entsprechende allgemeine Erscheinungen gekennzeichnet

Über den weiteren Fortgang der Infektion wurde eine Fülle von Theorien entwickelt Soweit sie sich auf Beobachtungen bei der Vakzination stützen, muß man sich wieder die Verschiedenartigkeit der pathogenetischen Vorgänge vor Augen halten Mit der Generalisierung am Ende einer Inkubationszeit von 13–14 Tagen gelangt das Variolavirus auf dem Blutwege in alle Organe (Abb 28), es manifestiert sich aber besonders in der Haut und in den Schleimhäuten Schon von früheren Bearbeitern wurde Pockenvirus auch aus Lunge,

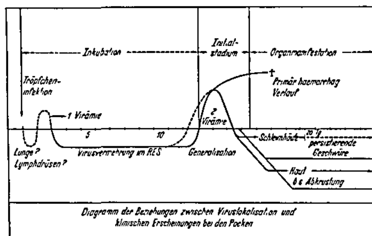


Abb 28

Hoden und Rückenmark von Pockenleichen durch Verimpfung auf die Kaninchenhornhaut nachgewiesen (Lit bei *Paschen*) Obwohl die histopathologischen Befunde an den inneren Organen verhältnismäßig spärlich sind, kommt diesem Virusnachweis nach unseren heutigen Kenntnissen doch eine erhebliche Bedeutung zu Tierexperimentell läßt sich zeigen, daß sich das Variolavirus in inneren Organen, besonders in der Lunge, gut vermehren kann (*Mayr* und *Herrlich*) Ein Leberpunktat, das wir in einem Fall post mortem am 24 Tag nach Beginn der Krankheit abnahmen, ließ histologisch keine virusspezifischen Veränderungen erkennen, erwies sich bei der virologischen Kontrolle jedoch als stark positiv

Die Lokalisation in den inneren Organen tritt zurück gegenüber der bevorzugten Manifestation des Variolavirus in *Haut und Schleimhäuten* Die Ursache ist unbekannt Im Gebiet der Haut- und Schleimhautkapillaren ist die Blutzirkulation ganz allgemein verlangsamt, ein Faktor, der möglicherweise die Viruslokalisation entscheidend beeinflußt (*Ricketts* und *Byles*, *Downie*)

Die ersten Pockeneffloreszenzen zeigen sich im Gesicht, es folgen der behaarte Kopf, die oberen Extremitäten, besonders deren distale Enden, und zuletzt die Unterschenkel, die Füße und der Rumpf. Im Verlaufe von 2–3 Tagen schießen immer neue Eruptionen auf, und erst etwa am 5. Tage, d. i. der 8.–9. Krankheitstag, hat das Exanthem seine volle Ausprägung erreicht. Nach allgemeiner Auffassung generalisiert der Erreger sehr plötzlich und wird überall gleichzeitig deponiert. Die lokalen Besonderheiten und die zeitlichen Intervalle sind damit aber nicht recht verständlich. Man hat zu ihrer Erklärung verschiedene Hypothesen aufgestellt. *Gins* hebt die Anatomie der Gefäße hervor, welche eine unterschiedliche Virusverteilung verursache. Vom Ort seiner primären Vermehrung gelange der Erreger durch die Aa. subclaviae und die Karotiden in den Kopf und die oberen Extremitäten, durch die Aorta descendens in die parenchymatösen Organe der Brust und Bauchhöhle, wo er zum großen Teil vernichtet werde und sich darum im Rumpf nur spärlicher ablagern könne. *Groth* folgt der H[illegible]

[illegible]

verbreite sich nicht auf dem Blutwege, sondern per continuitatem über den Körper. Die regionalen Verschiedenheiten im Auftreten des variolösen Exanthems sieht *Groth* als die Wirkung einer Sensibilisierung des Gewebes an. Diese beginne am frühesten in der unmittelbaren Umgebung der hypothetischen Protopustel, also in den Atemwegen, und werde an den entferntesten Stellen des Körpers dann am spätesten wirksam.

Die genannten Konstruktionen können nicht ganz befriedigen. Die geniale Deutung der immunologischen Vorgänge durch *von Pirquet* hilft uns zum Verständnis der Vakzineinfektion, kann aber den pathogenetischen Ablauf bei der Variola doch nicht ganz klären. Unterstellen wir, daß die Verbreitung des Virus im Stadium der Virämie nicht plötzlich, sondern mit unterschiedlicher Intensität während eines längeren Zeitraumes abläuft, so erklärt sich zwanglos die zeitliche Differenz im Auftreten des Exanthems.

Der Lokalisation des Virus in der Haut schließt sich eine örtliche Vermehrung an. Die eben sichtbare Macula enthält bereits in großer Menge Virus. Die enorme Vermehrung läßt sich besonders deutlich in der *Herzberg*-Färbung nachweisen. Wir dürfen annehmen, daß einer ungehemmten weiteren Vermehrung des Erregers durch Autointerferenz, Entzündungsvorgänge, Antikörper und gewebliche Abwehrmechanismen Grenzen gesetzt sind. Allerdings sind die Natur und der Einfluß der einzelnen Faktoren noch durchaus problematisch. Die Lokalisierung des Prozesses muß als Resultante zwischen der Vermehrungstendenz des Errgers einerseits und der zellulären Abwehrpotenz des Gewebes andererseits verstanden werden.

Es ist möglich, daß das in den Hautzellen lokalisierte Virus der Einwirkung der bereits gebildeten humoralen Antikörper entzogen ist. Wir müssen sogar die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß von den Pusteln aus eine Virusausschüttung in die Blutbahn stattfindet, in gleicher Weise, wie das bei der

Vakzinepustel der Fall ist. Wo immer wir den Ort der fortdauernden Virusmultiplikation vermuten, in den Zellen des RES oder in befallenen Hautzellen, wir haben Grund zur Annahme, daß diese Vermehrung wellenförmig durch virämische Schübe in Erscheinung tritt und sich dann allmählich erschöpft. Man wird an das von *Mayr* und *Wittmann* beschriebene Phänomen der Ringzonenbildung bei der Viruswanderung auf der CAM erinnert (s. S. 29). Diese Hypothese erklärt die Symptomatik der Klinik. Das Exanthem entwickelt sich nicht kontinuierlich, sondern erscheint in Schüben, wobei in dem jeweils neubefallenen Hautbezirk sämtliche Effloreszenzen gleichzeitig aufschießen.

Die *örtliche Verteilung des Pockenexanthems* folgt einer Gesetzmäßigkeit, die nicht durchbrochen wird. Es gibt Körperbezirke, die immer frei bleiben, so die Aussparung am Schenkeldreieck, und Regionen, die immer befallen sind, z. B. der Kopf. Hier, wie auch an den Extremitäten, spielt die Belichtung durch die Sonne eine wichtige Rolle, und wir sehen darum beim bekleideten Menschen eine geringere Beteiligung des Rumpfes als bei einem Eingeborenen in Afrika, der seinen ganzen Körper dem Licht aussetzt. Seit jeher ist bekannt, daß Alterationen der Haut die Pustellokalisation stimulieren. So können chemische Insulte durch Laugen oder Säuren fördernd wirken. Auch alte Narben sind ein Ort bevorzugter Ansiedlung. Ferner kann eine andere Hautkrankheit die Lokalisation des Exanthems beeinflussen. Bei gleichzeitiger Akne vulgaris finden sich oft Pockenblasen auf der Spitze der Akneknötchen. Die Pusteln sitzen vor allem gerne an Stellen, wo die Gefäße dilatiert sind. Wahrscheinlich begünstigt die Verlangsamung der Zirkulation die Ansiedlung des Erregers.

Den alten Ärzten war diese Tatsache durchaus bekannt. So zitiert *Eimer* (1853) eine Beobachtung von *Glass*, daß bei einem Manne, der während der Eruptionsphase am Feuer gesessen sei, nur auf dieser Körperseite sich Pusteln entwickelten, während auf der abgewandten Seite sich nur wenige gezeigt hätten. *Rosen* bringt ein Beispiel „von einem angesteckten Kinde, dem die Mutter kurz vor der Eruption wegen Unart tüchtige Rutenstreiche gegeben, bei welchem dann nur eine einzige Pocke im Gesicht, desto mehr aber an der beleidigten Stelle ausbrachen". Man hat diese Beobachtung auch therapeutisch ausgewertet und versucht, durch örtliche Anwendung von heißen Bädern, durch aufgesetzte Schröpfköpfe oder durch Skarifikationen an den Armen und Beinen die Blattern nach dort „zu ziehen", um den so gefürchteten Ausbruch im Gesicht abzuwenden.

Es ist eine etwas mechanistische Vorstellung, wenn wir als Ursache der unterschiedlichen Lokalisation des Virus allein die verschiedene Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Kapillaren anschuldigen. Auswirkungen nervöser Regulationen sind sicher auch vorhanden und beeinflussen die gewebliche Disposition.

Die Virusansiedlung in der Haut zieht die Zellzerstörung nach sich, und der begleitende Entzündungsprozeß prägt das weitere Bild des Exanthems. Gleich-

zeitig steigt das Fieber wieder an. Man hat früher diese Entwicklung auf die Wirkung von Bakterien zurückgeführt und den ganzen Suppurationsvorgang als eine *bakterielle Begleitinfektion* aufgefaßt. Bei den zahlreichen geschwürigen Prozessen, die sich im Laufe dieser Krankheitsphase einstellen können, sind Staphylokokken, Streptokokken und andere pathogene Mikroorganismen massenhaft zu finden. *Anderson* untersuchte 47 Blasen von 6 Variolapatienten. Bei 18 Kulturen erzielte er ein Wachstum, und zwar waren es 12mal Staphylokokken, je einmal Proteus, diphtheroide Stäbchen, Monilia und gramnegative Bakterien. Wir wiesen Bakterien bei den schweren Verläufen auch im Blute nach (s. S. 162). Für den eigentlichen Ablauf der Variola *sind diese Organismen aber ohne Bedeutung* und vor allem nicht als die Ursache der Pustelentwicklung und der Temperaturerhöhung anzusehen. Die Erfahrungen mit antibiotischer Therapie haben gezeigt, daß die Unterdrückung der bakteriellen Sekundärinfektion auf die Entwicklung des morphologischen Bildes der Variola keinen Einfluß hat. *Bras* konnte diese Tatsache bei der Untersuchung von 177 Pockenleichen erhärten. Die lokalen wie auch die allgemeinen Erscheinungen in diesem Stadium der Pocken sind allein eine Folge der spezifischen Erregerwirkung.

Neuerdings hat *Kümmerer* wieder an die Bedeutung der bakteriellen Sekundärinfektion erinnert. Er ist der Ansicht, daß ein „kombiniertes Kontagium" im Sinne *Bielings* bei den Pocken fast stets realisiert sei. Wir glauben nicht, daß die „Schlepperfunktion" von Bakterien für die Symptomatik der Variola in gleicher Weise verantwortlich ist wie vielleicht in der Pathogenese anderer Viruskrankheiten. Dagegen spricht auch die Tatsache, daß die *frühen primären Schäden an der Zelle allein mit der Virusvermehrung zusammenhängen*. Es soll aber nicht verkannt werden, daß bakterielle Sekundärprozesse, besonders an den Schleimhäuten, meist die Ursache für eine Reihe von Komplikationen sind. Man muß *Kümmerer* beistimmen, wenn er den von *Höring* zur Erklärung herangezogenen Begriff der Parallergie ablehnt. Es muß nicht eine durch parallergische Mechanismen verursachte Überempfindlichkeit gegen pathogene Bakterien sein, sondern letzteren wird ganz einfach das Eindringen erleichtert.

Mit Beginn der Generalisierung wird der Erreger gleichmäßig im Organismus verteilt. Wie schon erwähnt, manifestiert er sich in der Haut und in den Schleimhäuten, *aber auch in die inneren Organe wird er durch den Blutstrom gebracht*. Obwohl ein experimenteller Nachweis noch nicht gelungen ist, müssen wir doch annehmen, daß toxische Vorgänge die Virämie begleiten und in erster Linie das klinische Bild dieser Phase prägen. Das tritt besonders bei den schweren Verläufen in den Vordergrund. Auch bei der mittelschweren und leichten Variola können wir toxische Schäden an besonders empfind- [illegible]

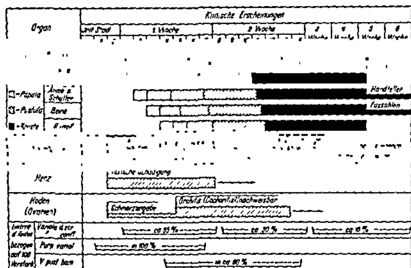


Abb 29
Organmanifestation bei verschiedenen Stadien von Variola major

ist die Erregerkolonie so lange fest umschlossen, bis im Suppurationsstadium die eine oder andere Pusteldecke einreißt und den Inhalt austreten läßt In dem lockeren Gefüge der Schleimhäute folgt der Vermehrung und Zellzerstörung sehr rasch die Freisetzung des Erregers und ermöglicht eine Virusausscheidung, noch bevor sich das Pustelstadium auf der Haut voll entwickelt hat. So kann der Patient während des Initialstadiums das Virus verbreiten Nach früheren klinischen und epidemiologischen Erfahrungen ist er vor dem 3 Krankheitstag nicht ansteckend Die wenigen Versuche, die gemacht wurden, um das Virus schon vorher zu isolieren, waren nicht erfolgreich (*Downie*) Gelegentlich der Pockenepidemie in Heidelberg 1958/59 haben aber *Bingel* und *Kruse* das Virus bereits am 4. Tag vor Ausbruch des Exanthems im Rachenspülwasser nachweisen können Es ist möglich, daß die von den Autoren angewandte subtilere Methodik eine bessere Ausbeute ergibt Auf Grund dieser Ergebnisse müssen wir also damit rechnen, daß ein Kranker schon bald nach Beginn des Initialstadiums in der Lage ist, das Virus aus dem Rachen auszuscheiden

Für die weitere Übertragung spielt auch die Quantität der Ausscheidung eine Rolle Die Vermehrung des Virus und die Zerstörung der Epitheldecke kann aber in der Schleimhaut innerhalb von 36–48 Stunden genügend fortgeschritten sein, um eine starke Streuung durch den Patienten zu ermöglichen.

Bei seinen pathologisch-anatomischen Untersuchungen konnte *Bras* zeigen, daß im papulo-vesikulösen Stadium der Hauteffloreszenzen die Schleimhaut-

läsionen bereits am Ende ihrer Entwicklung angelangt sind. Die Haut bleibt infektiös bis zum Abfall der Krusten. In den trockenen Borken hält sich der Erreger sehr lange (*Downie*) Wir konnten ihn bei eigenen Experimenten in denselben noch nach einem Jahr nachweisen. Die *Schleimhautveränderungen* heilen wesentlich früher ab, da die Epitheldecken rasch abgestoßen und ausgeschieden werden. Dieser Prozeß ist in der ersten Woche des Eruptionsstadiums bereits beendet. Es ist aber bekannt, daß Kranke nach der Abkrustung und nach scheinbar völliger Gesundung die Infektion noch verbreiten konnten. Ursache sind persistierende Geschwüre im Nasenrachenraum Wir dürfen diese besonders in den Nischen und Krypten der *Tonsillen vermuten Bras* konnte sie auch in den Papillen der Zunge feststellen. Diese spätstreuenden Patienten spielen besonders in der Epidemiologie der Variolois eine Rolle.

Disposition und Immunität

Unter Disposition verstehen wir die *Reaktionslage eines empfänglichen Organismus*. Der Empfänglichkeit steht eine Unempfänglichkeit gegenüber, ein Ausdruck, für den manche Autoren auch die Bezeichnung natürliche Resistenz oder Immunität verwenden und diese von der erworbenen Immunität trennen. Ohne auf Einzelheiten der Begriffe einzugehen, soll unter Immunität ganz allgemein der Schutz vor der Infektion verstanden werden.

Die Breite des Infektionsspektrums ist bei den Pocken sehr eng, wie schon vorangehend ausgeführt Der Mensch ist empfänglich und der wichtigste Träger der Infektion. *Er kann sich als individueller Organismus* sowohl im Zustand der Anfälligkeit als auch in dem der Resistenz befinden oder eine der zahlreichen Zwischenstufen einnehmen

Die Durchseuchung der Bevölkerung in den Endemiegebieten wie auch die allgemeine Einführung der Pockenschutzimpfung in den anderen Ländern erschwert die Beurteilung der *Infektionsresistenz*. Frühere Erfahrungen über den Charakter und über die Ausbreitung der Seuche innerhalb einer ungeschützten Bevölkerungsgruppe, z B auf einer Insel oder unter sicher ungeimpften Kindern, lassen erkennen, daß man für die Pocken einen Kontagionsindex von 100 annehmen muß Alle ungeschützten Personen, die mit dem Virus in Kontakt kommen, werden *infiziert und erkranken Sicher gibt es bei der* Variola eine individuelle Resistenz Von den älteren Autoren wird darüber berichtet, auch die Erfahrungen mit der Vakzineinfektion beweisen es Bei der *natürlichen* Infektion der Variola ist diese primäre Resistenz aber die große Ausnahme und spielt praktisch keine Rolle Alle anderen Angaben über unterschiedliches Vorkommen beruhen auf Beobachtungen in Bevölkerungsgruppen, bei denen noch von früheren Erkrankungen oder von Impfungen her eine Teilimmunität besteht

Rasse, Alter und Geschlecht haben auf die Infektion keinen großen Einfluß Es wird zwar über eine erhöhte Anfälligkeit der farbigen Rasse berichtet doch

fehlen statistisch gesicherte Beobachtungen Die früheren Berichte über die europäischen Epidemien machen es unwahrscheinlich, daß hier Unterschiede bestehen *Schmitz* vergleicht Letalitätszahlen und Schwere des Verlaufes zwischen ungeimpften Zigeunern und Griechen Dabei schneiden erstere besser ab, was der Autor mit der robusteren Konstitution der Zigeuner erklärt (Abb 30).

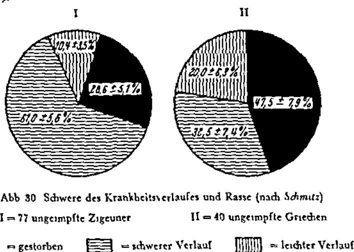


Abb 30 Schwere des Krankheitsverlaufes und Rasse (nach *Schmitz*)

I = 77 ungeimpfte Zigeuner II = 40 ungeimpfte Griechen

= gestorben = schwerer Verlauf = leichter Verlauf

Eine besondere Anfälligkeit des weiblichen Geschlechts ist nicht nachweisbar. Lediglich bei Schwangeren und Wöchnerinnen verursacht die herabgesetzte Abwehrlage nach erfolgter Infektion einen schwereren Verlauf. Innerhalb einer ungeschützten Bevölkerung können wir ferner keine Differenzen in der Anfälligkeit der einzelnen Altersklassen feststellen Wenn Säuglinge auf Grund mütterlicher Antikörper oft milder erkranken, so setzt dies voraus, daß eine Infektion oder eine Impfung der Mutter vorher stattgefunden hat Wo aber eine Bevölkerung mit dem Variola-Vakzinevirus noch nie in Berührung kam, gibt es keine Restimmunität und damit auch keinen passiv ubertragenen Schutz

Die Einflüsse von Klima und Jahreszeiten auf den menschlichen Organismus sind auch bei der Pockeninfektion von Bedeutung Trotzdem spielen diese Faktoren im Vergleich zu anderen Infektionen, z B bei Poliomyelitis, bei Erkaltungsinfekten usw , keine sehr große Rolle Wie schon zur Epidemiologie der Variola ausgeführt, kann man den in Indien beobachteten Saisoncharakter der Variola auch durch witterungsunabhängige Einflüsse erklären So richten sich Pilgerzüge, religiöse Feste und andere Vorkommnisse ebenfalls nach der Saison und sind für die Verbreitung einer Seuche dann auch von ausschlaggebender Bedeutung

Variola major

1. Das Inkubationsstadium

Vom Zeitpunkt der Virusaufnahme bis zu den ersten Krankheitserscheinungen verstreichen *10–15 Tage.* Aus der Literatur errechnet sich eine Variationsbreite von 5 bis 21 Tagen Die extremen Werte sind aber die Ausnahme, vielleicht auch Fehlbeobachtungen. Manche Autoren haben das initiale Fieber zur Inkubationsphase gerechnet und erst das Eruptionsstadium als den eigentlichen Krankheitsbeginn angesehen. Sind die Initialsymptome gering, so werden sie vom Patienten oft übersehen, und erst das Erscheinen der Hauteffloreszenzen macht ihn auf seine Krankheit aufmerksam. Man kann nur dort die Inkubationszeit mit hinreichender Genauigkeit bestimmen, wo der Patient nur einmal und nur für kurze Zeit exponiert war. Ein solche Beobachtung ist in Endemiegebieten nicht möglich. Aber auch dort, wo in pockenfreien Gebieten der Kausalzusammenhang mit einem Kontaktfall scheinbar lückenlos konstruiert werden kann, muß man bei der Auswertung [illegible] wie auch [illegible] bei den [illegible] aber der erscheinungsarme Varioloiskranke dieselbe Rolle spielt Diese Tatsache erklärt uns das sporadische Auftreten von Krankheitsfällen, bei denen kein Kontakt mit einer erkrankten Person rekonstruiert werden konnte Sehen wir nun von Extremwerten ab, so läßt die überwiegende Mehrzahl aller Angaben erkennen, daß bei der Variola vera die Inkubationszeit ziemlich fixiert ist und sich zwischen 12 und 14 Tagen bewegt Auch bei der Epidemie in Heidelberg 1958/59 betrug bei einer ungeimpften Patientin das Intervall zwischen dem sehr genau festlegbaren Kontakt und den ersten Krankheitssymptomen 12 Tage

Von verkürzten Inkubationszeiten wird bei Purpura variolosa berichtet (*Zuelzer,* zitiert bei *Jochmann*) Bei den von uns in Indien in den letzten Jahren beobachteten, primär hämorrhagischen Verläufen war es nicht möglich, zuverlässige Zeitangaben zu erhalten Bei der Sonderstellung, welche die Purpura variolosa im Formenkreise der Variola vera einnimmt, ist es durchaus möglich, daß auch die Inkubation auf der Basis allergischer Vorgänge beschleunigt abläuft. Kürzere Zeiten beobachtet man ferner bei der Variolation In Parallele zur Vakzineinfektion dürfen wir annehmen, daß der geänderte Infektionsmodus Ursache dieser Zeitverkürzung ist Verlängerte Inkubationszeiten kommen bei Variolois vor. Einschränkend ist wiederum zu bemerken daß die bei Variolois oft nicht sehr prägnante Symptomatik die Beobachtung erschwert

Klinische Erscheinungen gehören nicht zum Bild der Inkubationszeit Allerdings sind die diesbezüglichen Mitteilungen in der Literatur sehr widersprechend Bei Erhebung der Anamnese kann man die Angaben der Patienten meist nicht verwerten Allgemeine Erscheinungen, die manche Autoren dem Ende der Inkubationszeit zurechnen, kündigen wahrscheinlich bereits den Beginn der Initialerscheinungen an. Eine Kontrolle des Krankenstandes in einigen Jutefabriken Bombays vor Beginn einer Epidemie zeigte keine Zunahme der Krankmeldungen. Gelegentlich der kleinen Epidemien in Glasgow, Vannes oder in Heidelberg während der letzten Jahre war es bei einer ganzen Reihe von Patienten möglich, den Gesundheitszustand während der Inkubationszeit an Hand der Krankenblätter zuverlässig zu kontrollieren. Es fand sich kein Symptom, das man etwa auf die Vorgänge der Inkubation hätte beziehen müssen.

2. Das Initialstadium

Diese zweite Phase einer zyklischen Infektion bringt die *Generalisierung* des Erregers. Damit setzen die ersten Krankheitserscheinungen der Pocken ein. Die alte Bezeichnung „Initialstadium" charakterisiert diese Periode ganz gut, während der ebenfalls gebräuchliche Begriff „Prodromalstadium" weniger glücklich ist Den „Prodromi" schließt sich zwar in der Regel, aber nicht immer, ein weiterer Krankheitsprozeß an Auch die Bezeichnung „Invasion", die man bei französischen Autoren häufig liest, ist nicht ganz korrekt, da sich der Erreger bereits im Organismus befindet Schließlich ist der englische Ausdruck „rash" zu erwähnen, worunter man im engeren Sinne sowohl die initialen Hauterscheinungen als auch, nicht ganz zutreffenderweise, die Gesamtheit der frühen Symptomatik versteht

Gleich den Erscheinungen bei anderen zyklischen Infektionen ist auch bei den Pocken das Stadium der Generalisierung durch einen wenig charakteristischen Symptomenkomplex ausgezeichnet Fieber, Übelkeit, Kopf- und Gliederschmerzen sind die üblichen Angaben, welche auch einem Typhus, einer Grippe oder Meningitis entsprechen könnten. Das sind auch meist die Einweisungsdiagnosen, wenn Patienten in dieser Phase zur Krankenhausaufnahme kommen Das Gesicht ist gerötet, die Konjunktiven sind injiziert, die Haut ist heiß und trocken und selten von Schweiß bedeckt Den Kranken quält Übelkeit, die sich bis zu galligem Erbrechen steigern kann Neben den meist sehr heftigen Kopfschmerzen zeigen Unruhe und Schlaflosigkeit und eine mehr oder weniger starke Benommenheit die frühe Beteiligung des Zentralnervensystems an Bei Kindern kann es zu initialen Krämpfen kommen. Sonstige neurale Komplikationen gehören aber nicht zu dieser Phase der Krankheit

Es bedarf keiner Erwähnung, daß die genannten Erscheinungen eine klinische Diagnose der Variola in diesem Stadium unmöglich machen Lediglich bei gegebener epidemiologischer Situation können uns bestimmte Leit-

symptome weiterhelfen. Diese sind mehr oder *weniger stark ausgeprägt*, fehlen aber nie.

Die Krankheit setzt sehr plötzlich aus scheinbarer Gesundheit ein. Das Fieber steigt rasch an und erreicht schon am ersten, spätestens am zweiten Tag 39—40° C. Schüttelfrost kommt vor, *ist aber selten. Die Morgenremissionen* sind sehr gering Charakteristisch ist die große Hinfälligkeit des Patienten Sie weist auf die toxischen Vorgänge hin, welche in erster Linie das Bild dieser Phase prägen.

Seit alter Zeit gilt der Kreuzschmerz als *typisches Symptom* des Krankheitsbeginns Er ist von so ungewöhnlicher Heftigkeit, besonders in der Nacht, daß die Kranken ihn spontan angeben Er tritt als Frühzeichen auf, verschwindet aber erst im Verlauf der Eruptionsphase Der Sitz des Schmerzes ist die Lendengegend und das Kreuzbein, aber auch die *Kniegelenke können befallen sein* Vermeidet der Patient dann ängstlich jede Bewegung, kann eine Lähmung vorgetäuscht werden. Manchmal wird eine Schmerzhaftigkeit auch im oberen Brustabschnitt oder im Nacken lokalisiert. In Verbindung mit den schweren Kopfschmerzen kann dies einen Verdacht auf Meningitis noch bekräftigen

Kreuz- und Gliederschmerzen begleiten viele Krankheitszustände Erstere stehen aber bei den Pocken so sehr im Vordergrund, daß sie ein brauchbares Hilfsmittel der Frühdiagnostik darstellen Es ist müßig, über die Ursache des Kreuzschmerzes Hypothesen aufzustellen, da wir über die Vorgänge der Pathogenese zu wenig wissen, möglicherweise stehen die Schmerzen mit einer beginnenden Orchitis oder Oophoritis in Zusammenhang.

Als Frühsymptom möchten wir ferner *Hodenschmerzen* ansehen. Sie kom*men häufiger vor, als man annimmt*, sind allerdings nicht sehr erheblich und werden darum seltener spontan angegeben Die frühen Hodenschmerzen weisen auf die spezifischen Veränderungen dieses Organs hin, die nach den pathologischen Befunden parallel mit den Haut- und Schleimhauteffloreszenzen einsetzen Wir dürfen entsprechend den Ergebnissen der Pathologie annehmen, daß auch die Ovarien an der Symptomatik des Initialstadiums beteiligt sind Allerdings können wir Schmerzangaben nicht lokalisieren, da sie von den Ausstrahlungen der Lendenwirbelsäule überlagert werden Das für die Pocken besonders typische, *verfrühte Auftreten der Menses* können wir aber damit in Verbindung bringen.

Zu den ersten Symptomen des Initialstadiums gehört auch „Kratzen" im Hals Bald treten Schluckbeschwerden auf und kündigen den Beginn der Schleimhauterkrankung an Weicher Gaumen und Tonsillen sind gerötet und geschwollen Konjunktivitis und Rhinitis fehlen selten, auch *Nasenbluten* zeigt sich, und manchmal tritt noch eine Bronchitis hinzu Auf Grund der Beobachtungen bei Variola sine exantheme dürfen wir auch spezifische Lungenerscheinungen dem Initialstadium zuordnen Leider sind die diesbezüglichen Beobachtungen noch *gering Auch werden diese frühen Veränderungen* rasch von den bakteriellen Prozessen der folgenden Krankheitsphase überdeckt

Als Phänomen der Initialperiode hat man seit jeher *flüchtige Hauterscheinungen* beschrieben. Wir kennen sie als Rash auch bei verschiedenen anderen Viruskrankheiten Auf die prognostische Bedeutung ihrer Morphologie hat man in der Pockenliteratur besonderen Wert gelegt und eine harmlose erythematöse Form von dem bedenklicheren petechialen Exanthem unterschieden

Erstere Form, auch „rose rash" genannt, ist masern- oder roseolaartig, schießt rasch auf und hat keine ausgesprochenen Prädilektionsstellen Es sind kleine, blaßrote, im Hautniveau liegende Flecken, die auf Fingerdruck verschwinden. Sie sind sehr flüchtig und oft nur Stunden sichtbar

Das von *Huguenin* eingehend studierte petechiale Exanthem zeigt sich vielfach symmetrisch in der Schenkelbeuge und in den Achselhöhlen, kann sich aber auch noch über die angrenzenden Hautbezirke erstrecken Es handelt sich um kleinste Hautblutungen, die sich meist auf erythematösem Grund entwickeln Es entsteht das Bild einer scarlatiniformen, flammenden Röte, übersät mit stecknadelkopfgroßen Blutungen. Eine wahrscheinlich toxische Schädigung der Kapillarwände ist der Variola eigen Vereinzelte Blutaustritte können wir darum bei jeder Verlaufsart beobachten Setzt die Blutungsneigung aber in der obenbeschriebenen Weise ein, ist sie meist ein Vorläufer der primär oder sekundär hämorrhagischen Krankheitsform und prognostisch ungünstig Seiner Natur nach ist das petechiale Exanthem keineswegs flüchtig und sollte darum auch nicht als „rash" bezeichnet werden. Die Blutpunkte werden zu bräunlich und grünlich pigmentierten Fleckchen und bleiben noch lange sichtbar

Über die Häufigkeit der initialen Exantheme sind die Ansichten widersprechend. Der flüchtige „rose rash" ist auf farbiger Haut schwer erkennbar, auch kommen die Kranken in diesen ersten Stunden noch nicht zur Hospitalaufnahme. Wir besitzen deshalb hierüber keine Erfahrungen Nach *Jochmann* ist die Häufigkeit des Ausschlages bei den einzelnen Epidemien verschieden Bei Variolois soll der erythematöse Rash öfters gesehen werden als bei Variola vera, was sich in unsere Vorstellungen über die Pathogenese dieser Modifikation gut einfügt Unter den Heidelberger Fällen wurde einmal ein erythematöses Exanthem gesehen Wesentlich häufiger ist nach unserer Erfahrung der petechiale Ausschlag. Wir haben ihn unter den hämorrhagischen Verläufen nie vermißt, aber auch bei konfluierender Variola wenigstens angedeutet gefunden

Man hat Stärke und Ausmaß der Initialsymptome in Beziehung zur Prognose gesetzt Die unterschiedliche individuelle Disposition läßt alle Möglichkeiten offen. Manche Patienten zeigen kaum eine Störung des Allgemeinbefindens Hier dürfen wir erwarten, daß auch das folgende Stadium der Organmanifestation sehr leicht verläuft Umgekehrt entspricht eine stürmische Initialphase nicht immer einem weiteren schweren Verlauf, es können sich auch ganz abortive Krankheitsbilder anschließen Gerade der abwehrbereite, allergisch reagierende Organismus der Teilimmunen neigt zu etwas heftigerer Auseinandersetzung in der Initialphase

Sehen wir nun ab von Besonderheiten, so charakterisiert sich das Initialstadium der Variola doch durch eine ziemlich einheitliche Symptomatik. Sie wird am besten illustriert, wenn wir folgend eine Beschreibung aus alter Zeit wiedergeben.

1836 schreibt *Petzhold* über die ersten Krankheitszeichen:

„Es bemächtigt sich des Kranken eine ganz ungewöhnliche Mattigkeit der Glieder, sein Kopf ist eingenommen, schwer, er fühlt sich unfähig zu körperlicher und zu geistiger Arbeit, war er sonst heiter und launig gestimmt, so ist er jetzt mißmüthig, verdrießlich; große Neigung zu Schlaf, der jedoch unruhig ist, den Kranken quälen ängstigende Träume ... Bei Kindern namentlich zeigen sich schon jetzt während des Schlafes Krämpfe ... *Die Haut hat eine etwas höhere Temperatur, ist trocken;* das Eingenommensein des Kopfes geht in Kopfschmerz über; zu der Abgeschlagenheit der Glieder kommt Schmerz in den Hüften und Lenden, ... es ist Fieber vorhanden, völlige Appe- [illegible]

Fassen wir die Krankheitszeichen der initialen Phase der Variola zusammen, so steht die *Intoxikation* im Vordergrund. Sie kommt neben dem Fieber in dem schweren Krankheitsgefühl des Patienten, in seiner großen Hinfälligkeit, in seiner Unruhe und Rastlosigkeit zum Ausdruck. Übelkeit, Erbrechen und Schluckbeschwerden gesellen sich hinzu. Kreuz- und Kopfschmerzen und beim männlichen Patienten Hodenschmerzen runden das Bild in typischer Weise ab.

3. Das Stadium des Pockenexanthems

a) Die Entwicklung auf der Haut (Tafel I–IX)

In der Pockenliteratur wird der Beginn der *Eruptionsphase* sehr einheitlich angegeben, *was die Gesetzmäßigkeit der Erscheinungen bei Variola vera* bekräftigt. „Gegen Ende des dritten Tages" erscheinen „hirsekorngroße" Effloreszenzen. Da unsere Generation Hirsekörner kaum mehr kennt, müssen wir weniger plastisch von kleinen blaßroten Fleckchen von 2–3 mm Durchmesser sprechen. Sie färben sich dunkler und entwickeln sich rasch zu harten Knötchen mit konischer Spitze. Man bezeichnet sie auch als „shotty nodules", da sie wie Schrotkörner in der Haut stecken sollen. Makulöses und papulöses Stadium kann nicht scharf getrennt werden. Bei genauer Betrachtung der ersten Fleckchen bemerkt man schon, daß sie das Hautniveau etw[illegible] ohne Verfärbung der [illegible] sondern oft nur von der Seite. [illegible] h der Übergang in das vesikulöse Exanthem. Aus der blassen und e[illegible]nzenden Spitze des Knötchens bildet sich ein kleines Bläschen, das [illegible] zunimmt und dann wie eine erbsengroße Halb[illegible] auf der gerötet[illegible] infiltrierten Unterlage sitzt. Histopath[illegible] schon in der [illegible] die durch

Zellnekrose entstandenen Räume erkennbar, aus denen durch Einströmen von Exsudat aus der Umgebung dann das Bläschen aufgebaut wird. Vom Beginn des Exanthems bis zur vollentwickelten Blase verstreichen im Durchschnitt 5 Tage. Dann präsentiert sich ein prallgefülltes halbkugeliges Gebilde, das beim Anstechen eine seröse Flüssigkeit austreten läßt, sich dabei aber nicht ganz entleert, sondern im wesentlichen seine Form beibehält. Sticht man es an anderer Stelle an, so zeigt sich wieder etwas Flüssigkeit, entsprechend der Mehrkammerigkeit des Bläschens

Die sehr genaue Beschreibung der Pockenblase in der älteren Literatur befaßt sich sehr eingehend mit dem Pockennabel Als typisches Merkmal des Exanthems wurde er auch in alle neueren Lehrbücher übernommen und seine differentialdiagnostische Bedeutung hervorgehoben. Ein solches Kriterium können wir ihm auf keinen Fall zuerkennen Der Pockennabel ist eine zentrale Einziehung der Bläschendecke, wahrscheinlich durch erhaltengebliebene Zellstränge verursacht Mit dem Wachstum des Bläschens und der Zunahme des flüssigen Inhalts verliert sich aber die zentrale Delle und tritt erst wieder in Erscheinung mit Beginn des Exsikkationsstadiums und der langsamen Resorption des Inhalts

Auf dem Höhepunkt ihrer Entwicklung ist die Härte der Pockeneffloreszenz für den tastenden Finger nicht zu verkennen. Sie kommt aus der Tiefe wie die „Spitze eines Eisberges", und die gerötete Randzone wie auch die Schwellung der Umgebung sind Ausdruck eines Prozesses, der sich unter dem Hautniveau abspielt (Tafel IX).

Entwicklung und Lokalisation des Exanthems gehorchen bei der Variola vera einer für die Krankheit typischen Gesetzmäßigkeit Die ersten Eruptionen zeigen sich auf der Haut der Stirn, der Nase und der Oberlippe, dann breiten sie sich in den übrigen Teilen des Gesichtes und am behaarten Kopf aus Die Ohrmuscheln sind nie frei vom Pustelausschlag. Bei Kahlköpfigkeit ist der Kopf stärker betroffen Das Exanthem erscheint dann auf den Extremitäten, zuerst auf der Haut der Handwurzel und der Unterarme, über dem Schultergürtel und etwas spärlicher auf der Brust und auf dem Rücken und erfaßt [illegible]

Beteiligung der Handinnenflächen und der Fußsohlen. In Gebieten, wo Pocken endemisch sind, wird diese Lokalisation als so typisch angesehen, daß man sich bei einem unklaren Pustelexanthem damit begnügt, die Fußsohlen zu inspizieren Sind sie am Exanthem beteiligt, gilt die Diagnose „Variola" als gesichert An der Handfläche und an der Fußsohle treten keine normalen Pockenblasen in Erscheinung, sondern es wachsen nur harte Infiltrate heran, welche das Hautniveau kaum überragen. Diese Änderung der Morphologie verursacht nicht die im Laufe des Lebens gebildete derbere Beschaffenheit dieser Hautpartien, sondern die in der Anlage gegebene straffere Struktur, wie das Vorkommen von Infiltraten in Fußsohlen von Neugeborenen beweist Nicht selten

bilden sich Pockenpusteln auch unter den Finger- und Zehennägeln. Sie quälen die Patienten, da sie ungewöhnlich schmerzhaft sind. Gleich den Effloreszenzen in der Vola manus und Planta pedis bleiben harte Infiltrate dann wochenlang bestehen und müssen schließlich unter Opferung des Nagels herausgeschält werden.

Die Lokalisation des Pockenausschlages ist eine wichtige Hilfe bei der Differentialdiagnose. Man muß sich aber bewußt sein, daß die leichtesten und die schwersten Verläufe zu Beginn des Exanthems die Charakteristik nicht immer deutlich erkennen lassen. Unabhängig von der Intensität darf als Regel gelten, daß der Ausschlag in seiner zeitlichen Aufeinanderfolge die obere Körperhälfte mehr bevorzugt als die untere, die Stirne mehr als das *übrige Gesicht, das Gesicht mehr als den behaarten Kopf, Kopf und Gesicht* wieder mehr als den Rumpf, und die Arme mehr als die Beine. Von den Extremitäten sind die Streckseiten wieder stärker befallen als die Beugeseiten.

Wer je Gelegenheit hatte, die Entwicklung eines Pockenexanthems fortlaufend am Krankenbett zu beobachten, dem fiel die schubweise Vermehrung auf. Sie entspricht nach unserer Auffassung der wellenförmig ablaufenden und sich erschöpfenden Virämie. Während die erste Serie von Flecken zur Papel und zur Blase heranwächst, erscheint ein zweiter, ein dritter und vielleicht noch ein weiterer Schub. Dabei entwickeln sich die einzelnen Effloreszenzen auf der jeweils neubefallenen Hautpartie sehr gleichmäßig. Jede nachfolgende Lokalisation durchläuft aber die verschiedenen Stadien mit größerer Beschleunigung, so daß am 5.–6. Tag sich der Ausschlag in gleichmäßiger Reife präsentiert (s. auch Abb. 29).

In den folgenden Tagen trübt sich der bis dahin noch klare Blaseninhalt. Er nimmt in dieser *Suppurationsperiode* eine eitrige Beschaffenheit an. Die Pustel zeigt nun eine gelbliche Färbung. Der entzündliche Randsaum rötet sich, das Ödem der umgebenden Haut wird stärker. Gegen den 8. Tag hat der Pockenausschlag seine volle Ausdehnung und typische Ausprägung erreicht. Kopf, Extremitäten und auch der Rumpf sind in der obenbeschriebenen Anordnung mit Pusteln übersät. Im Stadium der Organmanifestation läuft auch bei den Pocken, *wie bei den anderen zyklischen Infektionen, die Schwere* der Krankheit mit der Stärke der Erregeraussaat parallel. Je zahlreicher die Pusteln sind, desto schwerer ist der Verlauf. Obwohl keine grundsätzlichen Unterschiede bestehen, ist es zweckmäßig, das Krankheitsbild dieser schwereren Formen gesondert darzustellen. Bei der leichten und mittelschweren Infektion stehen die Blasen isoliert, sind im Gesicht besonders dicht, konfluieren vielleicht in einzelnen Partien, ohne den Charakter des Einzelexanthems zu verlieren. Die dazwischenliegende Haut ist mehr oder weniger ödematös, was im Gesicht zu einer unförmigen Schwellung führen kann. Es gehört zu den Gesetzmäßigkeiten der Variola, *daß das Gesicht, auch bei den leichtesten Verläufen nie verschont wird, während auch beim ausgedehntesten Exanthem ein kleiner Bezirk der Inguinal- und der Axillargegend immer frei bleibt* (Tafel II, V und XXI).

Hin und wieder entdeckt man eine besonders dichte Besiedlung von alten Narben (Tafel VI) Dabei entsprechen die Grenzen des Exanthems ziemlich genau der Ausdehnung des lädierten Hautbezirks Auch Druckstellen durch den Gürtel oder den Hosenträger sind besonders betroffen So kann z B ein dichter Pockenstreifen an der Region des Halses sitzen, wo ein Hemdkragen gescheuert hat, oder eine Wadenstelle mit Pusteln eingesäumt sein, wo das Strumpfband war.

Die nichteröffnete Hautpustel enthält keine Bakterien Bei schlechten hygienischen Verhältnissen bleibt aber die Sekundärinfektion nicht aus, sobald die Pusteldecke einreißt Das ist der Fall an den Aufliegestellen, ferner an den konfluierenden Bezirken, meist am Ende der Suppurationsperiode Es entspricht der Natur der Erkrankungsform, daß bei Variola discreta der Umfang dieser Eiterprozesse begrenzt bleibt und nicht zu ernsteren Komplikationen führt

In den ersten Tagen der Eruptionsphase klagen die Kranken bereits über ein Spannungsgefühl an den befallenen Partien Mit der Entwicklung des begleitenden Ödems steigern sich die Beschwerden beträchtlich Sie hängen mit der Intensität des Prozesses zusammen

Wo die Pustelaussaat dichter ist, wie im Gesicht und an den Extremitäten, geht die entzundliche Randzone jeder einzelnen Blase in eine diffuse Rötung über, welche den ganzen Hautbezirk erfaßt Die damit verbundene Infiltration ist im lockeren Gewebe der Lippen, der Wangen und der Augen besonders stark, was zu *unförmigen Schwellungen* führen kann (Tafel XVII ff) [illegible]

Patienten sind aber gerade hier sehr erheblich und können fast unerträglich werden Sie sind durch den Gefäß- und Nervenreichtum dieser Körperpartien begründet Dann bereitet schon das Liegen des Kopfes auf dem Kissen große Qualen Die entzundete Haut umschließt den Körper wie ein Panzer, der Puls pocht bis in die Fingerspitzen Jede Bewegung, jede Beruhrung verursacht brennende Schmerzen, besonders an den Phalangen der Finger und Zehen Auch die Infiltrate in den Handflächen und Fußsohlen und unter den Nägeln sind eine Quelle immer wiederkehrender Schmerzattacken

b) Die Erscheinungen auf den Schleimhauten

Sie laufen durchaus synchron mit dem Ausschlag auf der Haut, werden aber oft nur der Suppurationsperiode zugerechnet, weil sie sich in dieser Zeit starker bemerkbar machen Schon während der Initialphase zeigen sich die ersten Symptome einer Erkrankung, wie „Kratzen“ im Hals und Schluckbeschwerden Sieht man am weichen Gaumen zuerst nur eine Rötung so entwickeln sich bald grau-weißliche Beläge Sie sind voll ausgeprägt, bevor noch das Hautexanthem in das pustulose Stadium eintritt *Der Nasenrachenraum ist bei jeder Form der Variola vera an der Krankheit beteiligt*

Je nach der Schwere des Prozesses sehen wir nur einzelne Stippchen oder einen massiven Befall aller sichtbaren Bezirke mit breiten Erosionen und Geschwüren. Sie sind Soor-ähnlich, unterscheiden sich aber durch die erheblichen Schwellungen, welche diese Schleimhautprozesse begleiten. Da sie sowohl die Nasenatmung wie auch die vikariierende Mundatmung behindern, kann eine für den Kranken gefährliche Situation entstehen. Nicht nur Mundhöhle und Rachen, auch die benachbarten Schleimhautregionen können erkrankt sein. Die Mitbeteiligung des Kehlkopfes zeigt sich in der heiseren Stimme, ein Reizhusten tritt auf, die tieferen Atemwege werden erfaßt und bronchopneumonische Symptome können auftreten. Die spezifischen Lungenveränderungen des Initialstadiums mögen hier der bakteriellen Infektion den Boden bereiten. Immer sind es Sekundärprozesse, die im Laufe der Schleimhauterkrankung sich entwickeln und dann als Abszesse am Pharynx, an den Tonsillen oder an den Lymphfollikeln der Zunge zu ernsten Komplikationen führen können.

Spezifische Veränderungen an den Ohren sind nicht bekannt, doch werden Mittelohr und Tuben regelmäßig zum Sitz eines starken Katarrhs.

Nur bei ganz leichter Krankheit bleiben die Augen verschont. Jeder stärkere Befall des Gesichts ist von einem Lidödem begleitet. Die Lidspalte schließt sich sofort und macht das Sehen unmöglich. Sind auch nur einzelne Pocken am Lidrand, reagiert der ganze Schleimhautbezirk mit starker Hyperämie und Exsudation.

Brennen in der Harnröhre oder Schmerzen bei der Defäkation weisen darauf hin, daß auch diese *Schleimhautregionen* beteiligt sind. Im Vergleich zum Befall der Mund- und Rachenhöhle ist die Intensität des Prozesses hier viel geringer. Autoptisch finden sich fast immer Pusteln am Genitale, Ulzerationen in der Schleimhaut der Vagina, der Urethra oder am Anus. Die verursachten Beschwerden treten aber zurück gegenüber den Schluckschmerzen, den Qualen von seiten der behinderten Atmung und der Hautödeme.

Der Befall der Atemwege steht darum im Vordergrund der Beschwerden des Patienten. Sind Mund und Nase zu stark betroffen, kann rein mechanisch jede Nahrungszufuhr erschwert oder unmöglich sein. Obwohl den Kranken großer Durst quält, vermeidet er wegen der Schmerzen sogar die Flüssigkeitsaufnahme. Beteiligt sich auch die Zunge am Krankheitsprozeß, wird die Sprache lallend und unverständlich. Diese schweren Formen der Schleimhauterkrankung sehen wir besonders bei konfluierender Variola. Sie sollen dort noch gesondert besprochen werden.

c) Die übrigen Symptome

Ein Charakteristikum der Variola vera ist der *Fieberabfall am Ende der Initialperiode* (Abb. 31). Es gibt Ausnahmen von dieser Regel, bei dem hier zu beschreibenden Ablauf eines mittelschweren Krankheitsfalles fehlt er selten. Der Temperaturabfall war schon den alten Pockenärzten bekannt und

wurde bei der Diagnose entsprechend bewertet. „Das Fieber schweigt ganz, es tritt nach den gewaltsamen Reaktionen der vorhergehenden Tage allgemeine Ruhe des Gefäß- und Nervensystems ein, die Natur scheint sich einzig und allein mit dem lokalen Prozeß der Bläschen- und Pustelbildung zu beschäftigen" (*Petzholdt*, 1836) Mit dem Fieberabfall bessert sich das Allgemeinbefinden des Patienten erheblich Kopfschmerz und Übelkeit,

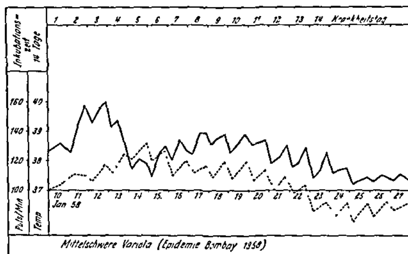


Abb 31

Schlaflosigkeit und Unruhe, all die Qualen der vergangenen Tage verschwinden. Der Patient fühlt sich erleichtert, der Appetit stellt sich wieder ein, und lediglich der meist noch anhaltende Kreuzschmerz warnt vor zu großem Optimismus Die Besserung ist nur von kurzer Dauer Bleibt die Pustelbildung spärlich, kann ein störungsfreier Übergang in die Heilungsphase erfolgen Bei stärkerem Befall der Haut und der Schleimhäute *steigt das Fieber aber wieder an* Es hat nicht mehr den stürmischen Charakter wie in der vorhergehenden Zeit, sondern ist remittierend, und in seinem langsameren, staffelförmigen Anstieg läßt es deutlich die Beziehung zu den Schüben des Exanthems erkennen Auch die Fieberhöhe steht in Zusammenhang mit der Zahl der Pusteln Je dichter die Aussaat, desto mehr Fieber zeigt sich, doch werden im allgemeinen die Grade des Initialfiebers nicht mehr erreicht Lediglich bei letalem Ausgang treten ante finem hyperpyretische Temperaturen (s Abb 35), dagegen seltener terminale Temperaturerniedrigungen auf (*Immermann*) Diese hochfieberhaften Zustände sind besonders den konfluierenden Pocken eigen (s folgende Kapitel)

Eine Beschleunigung der Herztätigkeit entspricht dem Fieber, ist aber auch Folge einer toxischen Schädigung, die bereits in der Initialphase ihren Beginn hat. Diese *Myokarditis* tritt nicht immer in den Vordergrund, begleitet aber doch den Verlauf einer Variola mit einer solchen Regelmäßigkeit, daß wir sie nicht gesondert als Komplikation ansehen können In den leichten Fällen kommt sie nach 8—10 Tagen zur Ausheilung. Eine stärkere Schädigung macht sich in der hohen Pulslage bemerkbar, die auch während des fieberhaften Intervalls zwischen Initial- und Eruptionsstadium bestehen bleibt. Sie ist meist die Ursache der Todesfälle in den ersten Wochen der Erkrankung.

Anderson und Mitarbeiter geben eine eindrucksvolle Schilderung von fünf Myokarditiden, die sie unter den 18 Fällen der Epidemie von Glasgow 1950 beobachteten Sie endeten alle tödlich. Es hatte sich um fünf junge, kräftige, vordem herzgesunde Krankenschwestern gehandelt, die alle im Verlaufe einer Variola eine Tachykardie mit unregelmäßigem Herzschlag und kaum hörbarem Spitzenton entwickelten. Diese Patienten hatten eine antibiotische Therapie erhalten, so daß eine Herzschädigung durch septische Prozesse aus- [illegible]

weisen der pflegerischen *Hilfeleistungen* war jedoch in dieser *Phase* der Krankheit von ungünstigem Einfluß auf die Herzerkrankung.

Neben den schon besprochenen toxischen Schädigungen des Zentralnervensystems im Initialstadium kommen auch in der Phase der Haut- und Schleimhautmanifestationen *nervöse Störungen* vor. Soweit sie das Symptom einer eigenen neuralen Erkrankung sind, finden sie noch gesondert Beachtung Zeichen größter Angstlichkeit und Unruhe und sogar Delirien bemerkt man auch bei mittelschwerer Variola auf dem Höhepunkt des Pustelprozesses, und man hat sie ebenfalls auf toxische Einflüsse zurückgeführt. Es ist wohl richtiger, wenn wir sie als die durchaus normalen psychischen Reaktionen des Kranken auf die quälende Bedrohung aller Lebensfunktionen auffassen

Lymphdrüsenschwellungen sind bei den Pocken eine regelmäßige Erscheinung. Zervikal- und Inguinaldrüsen sieht man schon vor dem Pustelexanthem vergrößert und schmerzhaft Bei sekundärer Infizierung schwellen sie noch weiter an, auch andere Drüsenbezirke werden erfaßt Die *Milz* ist nicht immer palpabel, doch bei genauer Untersuchung kann man eine leichte Vergrößerung fast immer nachweisen Auch die *Leber* ist etwas angeschwollen, doch sind die Befunde an beiden Organen nicht sehr erheblich Es kommt ihnen vor allem in endemischen Pockengebieten keine spezifische Bedeutung zu, weil bei der Verbreitung tropischer Infektionen auch eine latente Malaria oder andere Krankheiten Ursache einer Milz- oder Leberschwellung sein können

[illegible]

Als Zeichen der Knochenmarksreizung erscheinen im späteren Verlauf hin und wieder kernhaltige Erythrozyten, ferner tritt bei den schweren Infektionen die zunehmende Anämie in den Vordergrund

Ein Charakteristikum vieler Viruskrankheiten ist die anfängliche Verminderung der Leukozyten Auch bei der Vakzineinfektion finden wir dieses Phänomen Nach *Schmitz* setzen bei der Variola Leukopenie und Lymphozytose bereits im Initialstadium ein Die später auftretende Leukozytose steigere sich, begleitet von einer Monozytose, während die Lymphozyten nach 4 Wochen wieder Normalwerte erreichten In den wenigen Fällen, wo uns bei der Variola eine Blutkontrolle schon zu Beginn der Initialphase möglich war, bewegten sich die Leukozytenwerte im normalen Bereich Mit Beginn des Exanthems stieg die Zahl der weißen Blutkörperchen aber regelmäßig auf etwa 12 000 bis 15 000 an Sehr typisch war dabei der Formenreichtum des Differentialbildes Die während der ganzen Krankheit bestehende, absolute und relative *Lymphozytose* hat *Kämmerer* bereits 1910 beschrieben und sie neuerdings mit den Lymphozytenbildern bei anderen Virusinfektionen verglichen

Moeschlin hat auf die Vermehrung der Lymphozyten bei verschiedenen Viruserkrankungen aufmerksam gemacht und sie mit dem Befall des retikuloendothelialen Systems in Verbindung gebracht Er faßt die Lymphozytose als spezifische Abwehrreaktion dieses Systems auf, dessen Zellen fließende Übergänge zu Plasmazellen und Lymphozyten zeigen An Hand des Blutbildes bei der Grippe weisen *Siede* und *Schneider* auf die Vermehrung lymphoider Zellen hin, welche den Plasmazellen nahestehen. Nach diesen Autoren berechtigen die sehr gleichartigen Befunde bei verschiedenen Viruskrankheiten, diese in den Begriff der lymphotropen Virusinfektionen einzuordnen, wozu sie z B. Drüsenfieber, Virushepatitis, Herpes zoster, Stomatitis ulcerosa, Viruspneumonie, Virusmeningitis, Masern und Rubeola rechnen Wie *Kämmerer* mit Recht hervorhebt, ist bei keiner anderen Virusinfektion die Lymphotropie so ausgeprägt wie bei den Pocken, und die Beteiligung der lymphozytären Organe spiegelt sich im weißen Blutbild wider.

Eine *starke Variation der Lymphozyten* in Gestalt und Größe ist schon *Friedemann* aufgefallen Er stellte großzellige Formen am Anfang und kleinzellige Lymphozyten gegen Ende der Infektion fest Neuere Untersuchungen aus dem Korea-Krieg von *Stevertson* und anderen bestätigen diese Befunde Ersterer Autor macht auch auf die starke Variation im Grad der Färbung von Kern und Zytoplasma aufmerksam Das Knochenmark zeigte eine myeloide Hyperplasie und eine Linksverschiebung Die Lymphozytose bei Variola ist eine spezifische Reaktion auf den Erreger und nicht etwa auf eine eitrige Sekundärinfektion, denn sie tritt schon sehr frühzeitig vor Ausbildung des Exanthems auf Sie ist begleitet von einer Vermehrung lymphoidzelliger Elemente, auch Plasmazellen werden häufiger bemerkt Eine Vermehrung der Monozyten ist im Gegensatz zu den Ergebnissen früherer Autoren kein konstantes Merkmal, wir sehen sie aber bei schweren Verläufen In gleicher Weise lag auch die Anzahl der Eosinophilen bei einigen unserer

Fälle über der Norm Zur Kritik unserer eigenen Zahlen wie auch der Werte anderer Autoren müssen wir aber einwenden, daß die Beobachtungen aus dem asiatischen und afrikanischen Raum stammen. Die dort verbreiteten latenten Wurminfektionen erschweren die Beurteilung solcher Befunde.

In Tabelle 15 sind die Blutbilder des Krankheitsfalles Nr. 3 (Abb 35) aus der Heidelberger Epidemie aufgeführt. Es wurde eine Stichprobe vom Beginn, aus der Mitte der Eruptionsphase und aus der Zeit kurz vor dem Tode ausgewählt.

Tabelle 15:

Blutbilder bei Variola (schwerer Verlauf)

Krankheitstag Datum	2. 17.12.	11. 26 12.	18. 2.1.	Normalwerte
Erythrozyten	4,4 Mill.	4,38 Mill.	3,64 Mill.	
Leukozyten	8300	17900	7100	4000—8000
Eosinophile	200	700	—	100—400
Stabkernige	2600	6700	2700	100—400
Segmentkernige	3800	3300	100	2500—5000
Lymphozyten . .	600	1400	2700	1200—2500
Monozyten . . .	1100	2100	200	100—500
Plasmazellen	—	500	—	—
Lymphoide Zellen . .	—	2800	1100	—
Myelozyten	—	—	300	—

Schwere Krankheitsverläufe haben im allgemeinen die ausgeprägteren Veränderungen, doch gibt es keine Gesetzmäßigkeit Wir finden auch einmal sehr starke Abweichungen vom Normalbild bei leichter Erkrankung oder nicht veränderte Werte bei starker Pustelaussaat. Als ungefähre Regel kann gelten, daß die Leukozytose noch in der Initialphase einsetzt und bis spät in die Rekonvaleszenz hinein bestehenbleibt, wenn nicht, wie bei letalem Ausgang, eine Erschöpfung des leukopoetischen Apparates zum Absinken der Werte führt Bei den Lymphozyten, bei den lymphoiden Zellen und den Monozyten ist die Schwankungsbreite geringer als bei den Leukozyten Die Lymphozytose tritt etwas später als die Leukozytose auf. Man bemerkt sie zwischen dem 3 und 5 Krankheitstag *Auch lymphoide Zellen und Plasmazellen* [illegible] Längsschnitt [illegible] der weißen Blutkörperchen noch im präpustulösen Stadium einsetze

Die *Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit* ist uncharakteristisch. Sie steigt im Laufe der Erkrankung an und erreicht besonders bei eitrigen Komplikationen hohe Werte

Tabelle 16 enthält die Ergebnisse einiger *Elektrophoresekontrollen.* Die Albumine sind durchweg erniedrigt und die α-Globuline eindeutig vermehrt Auch die Werte der γ-Globuline liegen etwas über der Norm Diese Konstellation entspricht dem Typus, wie man ihn bei schweren akuten Entzündungen findet. Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Krankheitsformen sind nicht erkennbar.

Tabelle 16·

Elektrophoresebefunde bei Variola

Patient Alter Geschl.	Kr.-tag	Alb Rel %	Globuline (Rel.%)				Lipoproteine (Rel %) Globuline				Glukoproteine (Rel %)				
			α_1	α_2	β	γ	α_1	α_2	β	γ	Alb	Globuline α_1	α_2	β	γ
Mittelschwere Variola															
Nr. 82 12 J m	7	42,0	6,1	14,5	8,7	28,8					7,9	26,4	31,9	13,9	19,8
Nr. 84 23 J m	2	43,0	9,5	17,7	8,2	21,5	26,3		42,5	31,5	2,7	25,8	41,3	17,8	12,4
Nr 90 24 J. m.	5	44,1	11,5	11,3	10,9	22,2					3,9	37,4	20,8	20,1	17,8
Nr. 85 35 J m.	5	44,0	5,2	14,9	10,5	25,3	15,4		50,3	34,8	12,2	19,3	44,7	23,7	
Schwere Variola															
Nr 88 19 J. m	4	36,8	10,3	16,1	10,2	26,5	3,9	9,7	46,2	40,1	3,0	25,9	41,0	13,8	16,4
Nr 87 22 J m	*	45,5	8,4	9,7	10,3	26,1					7,4	22,4	34,6	18,1	17,5
Schwere Variola — hämorrhagische Form															
Nr 80 27 J w	3.	32,1	8,9	22,8	18,2	18,0	13,0		46,0	41,0	5,4	26,4	27,1	24,4	16,7
Nr 91 21 J m.	4	30,4	8,4	9,8	32,1	19,2	8,7	8,7	53,6	29,0	2,4	27,8	14,1	43,9	11,8
Nr 89 25 J. w.	13	33,0	10,1	22,5	8,1	26,4	12,3	15,8	36,8	35,1	1,8	24,0	47,4	12,2	14,1

Auch die Werte der *Glukoproteine* entsprechen dem „Entzündungsbild". Bei den *Lipoproteinen* fällt eine Verminderung der am α-Globulin gebundenen Fette auf. Da Normalwerte aus dieser indischen Bevölkerungsgruppe nicht zur *Verfügung stehen, kann nicht entschieden werden,* wie weit alimentäre Einflüsse hier mit eine Rolle spielen.

Über eine positive *Kahn-Reaktion*, die während der Infektion auftritt, berichteten kürzlich *Collard* und *Evans* Die Reaktion wird nach 6—7 Monaten wieder negativ.

Der *Urinbefund* ist bei der Variola nicht typisch Er spiegelt in den Eiweiß- und Chloridwerten die jeweilige Phase des Krankheitsprozesses wider.

Im Stadium der Hautmanifestation entspricht die Schwere des Verlaufes der Dichte der Pustelaussaat. Berechnen wir die Ausdehnung eines mittelschweren Variolaexanthems nach der von *Wallace* (1951) für die Berechnung einer Verbrennung aufgestellten „*Neunerregel*", so ergibt sich, daß etwa 15—20 % der Körperoberfläche befallen sind, auch wenn wir unterstellen, daß vorhandene Hautinseln noch normal funktionieren Beim kindlichen Organismus wirkt sich dieser Prozentsatz belastender aus als beim Erwachsenen, da hier das Verhältnis von Körperoberfläche zu Körpergewicht stark zugunsten der Körperoberfläche verschoben ist. Die Auswirkung eines solchen Variolaexanthems können wir in gewisser Beziehung mit den Folgen einer Verbrennung vergleichen Die erkrankten Hautbezirke sind außer Funktion gesetzt. Es kommt zu Nekrosen, zu einer erhöhten Kapillarpermeabilität und zu einer Veränderung der Blut- und Lymphzirkulation im erkrankten Gewebe Auch den Eiweißabbauprodukten und der Resorption toxischer Stoffe müssen wir eine Rolle zusprechen, obgleich Natur und Bedeutung dieser hypothetischen Toxine noch völlig ungeklärt sind

In der Literatur finden sich nur wenig Angaben über den *Eiweiß- und Elektrolythaushalt* bei der Variola *Leroux* und Mitarbeiter stellten elektrophoretisch ebenfalls eine Vermehrung der α-Globuline im Blut bei den schweren Erkrankungen fest. Auch nach *Fangredi* sinkt der Albuminspiegel ab, während die Globuline leicht ansteigen was auf ihre Bedeutung für die Immunisierung hinweise Nach dem gleichen Autor sind auch die Serumlabilitätsproben verändert. Das Weltmannband zeigt im Eruptionsstadium eine Verkürzung, später eine Verlängerung Die Blut-Lipase-Werte gehen zu Beginn der Erkrankung etwas herunter, bleiben aber dann konstant Nur beim Hinzutreten von Komplikationen sinken sie weiter ab

Bei mittelschwerer und schwerer Variola ist die *Eiweißbilanz* in der Regel negativ Ursache kann allgemeiner Nahrungsmangel in Hungergebieten sein Meist fehlt es aber an der adäquaten Zufuhr, weil der Patient bei Vorliegen schwerer Schleimhautprozesse die Nahrung nicht mehr aufnehmen kann Auch der Eiweißverlust in den bei konfluierenden Pusteln oft sehr großen Wundgebieten und der vermehrte Abbau sind von Bedeutung Es ist möglich, daß auch andere Faktoren an der Störung des Eiweißhaushaltes beteiligt

sind Hierüber fehlen Angaben, und wir können nur in Analogie zu den Verhältnissen bei anderen Aggressionen auf den menschlichen Organismus auf ein Stress-Syndrom und Beteiligung der Nebennierenrinde schließen Diese Beeinträchtigung der Stoffwechselvorgänge wirkt sich stark auf das Allgemeinbefinden des Patienten aus Die Erniedrigung des Körpergewichtes bis zum Zustand der Kachexie wie auch die Ödemneigung durch die Verminderung des kolloid-osmotischen Druckes im Plasma dürfen wir darauf zurückführen

Weitere Folgen für den Organismus entstehen aus den Veränderungen des *Wasserhaushaltes*. Durch Flüssigkeitsverlust im Entzündungsgebiet wie auch durch die lokale Ödembildung vermindert sich die zirkulierende Blutmenge. Es entwickelt sich ferner eine Retention von Natrium und Chlor (*Rooyen* und *Rhodes*) Über die Kalium- und Phosphorbilanz fehlen bis jetzt Angaben Zur Veränderung des Elektrolytstoffwechsels trägt in erster Linie die ungenügende Flüssigkeitsaufnahme bei Bei erheblicherer Beteiligung der Schleimhäute verweigert der Patient nicht nur die feste Nahrung, sondern auch das Trinken. Abgesehen von der Möglichkeit toxischer Einwirkung schon zu Beginn der Krankheit, kann sich durch die mangelnde Flüssigkeitszufuhr eine Nierenschädigung und eine Oligurie oder Anurie einstellen

4. Das Stadium der Abheilung
(Tafel X—XIV)

Im allgemeinen hat der Pockenausschlag am 8 Tage mit der Suppuration seine volle Ausprägung erreicht Man rechnet damit, daß diese Phase etwa 3–5 Tage anhält, Genauere Beobachtung ergibt, daß der Heilungsvorgang aber schon einsetzt, bevor dies noch am Pustelbild sichtbar wird Er kündigt sich durch ein Nachlassen der schmerzhaften Hautspannung an Der Kranke [illegible]

entstellten Gesichtszüge des Patienten nehmen wieder ihre normale und individuelle Beschaffenheit an

Als wichtigste Erleichterung wird in dieser Zeit die Abschwellung der Schleimhäute empfunden Die Augen können wieder geöffnet werden, die Nase wird durchgängig, die so quälende Schwellung im Munde und im Rachen sowie die Schluckbeschwerden bessern sich Gleichzeitig geht das Fieber zurück und sinkt in einigen [illegible]
bedrohen, wieder [illegible]
gen deutlich wird [illegible]
Unruhe und Schlaflosigkeit, die Kopfschmerzen und insbesondere die Kreuzschmerzen schwinden, der Appetit nimmt zu, und der Patient entwickelt den Heißhunger und die Euphorie des von schwerer Krankheit Genesenden

Fast unbemerkt hat sich in diesen Tagen das Pustelbild auf der Haut verändert. Ein Teil der Pusteln platzt unmittelbar nach der Reifung Dies geschieht von selbst, besonders an den konfluierenden Partien, oder wird mechanisch verursacht durch den Druck und die Reibung an den Aufliegestellen Der purulente Inhalt verschmiert sich, trocknet ein und verbreitet einen widerlichen Geruch. Aus dem dünnen, gelblichen Überzug wird schließlich eine festhaftende, dunkelbraune Kruste. Wird sie *vorzeitig abgescheuert, so überzieht* sich die Wundfläche erneut mit dem verhärtenden Sekret, und dieser Vorgang kann sich mehrmals wiederholen, bis schließlich die Ausheilung beendet ist. Sekundärinfektionen stellen sich bei schlechten hygienischen Verhältnissen fast immer ein und komplizieren den Heilungsvorgang dieser offenen Geschwüre Bei einem anderen Teil der Pusteln bleibt die Blasendecke erhalten, und der Inhalt wird langsam resorbiert. Man erkennt dies an dem Weicherwerden der Effloreszenzen, und beim Anstechen tritt nur mehr wenig, eingedickter Inhalt aus. Die Verkrustung setzt vom Pockennabel aus ein und schreitet rasch zur Peripherie fort. Schließlich liegt eine schwärzliche, runde Borke, welche in ihrer Größe dem Umfang der ursprünglichen Blase entspricht, tief eingebettet in der Haut.

Die Abtrocknung des Pockenexanthems vollzieht sich in der Reihenfolge *seiner Entstehung, also zuerst am Kopf, um dann langsam die übrigen bevorzugten* Körperstellen zu erfassen. Sehen wir im Gesicht ein Nachlassen der Schwellung und eine beginnende zentrale Verkrustung einzelner Pusteln so kann an den Extremitäten der Entzündungsprozeß noch in voller Blüte stehen. Im allgemeinen ist 8 bis 10 Tage nach der Pustelreife, d. i. zwischen der 3 und 4. Krankheitswoche, das Stadium der Verkrustung beendet Die Abstoßung der Borken nimmt aber noch erhebliche Zeit in Anspruch. Sie wird gefördert durch den zunehmenden Juckreiz, welcher den Patienten bald zu quälen beginnt und zu mehr oder weniger unbeherrschtem Kratzen veranlaßt. Die kleinen schwarzen, meist linsengroßen Plättchen finden sich auf dem Bettlaken, und je nach Ausdehnung des Pockenexanthems ist es eine ansehnliche Menge hochinfektiösen Krustenmaterials, das sich dann täglich ansammelt Wie bei einer Dermatitis exfoliativa gehen von den Stellen, wo ein konfluierendes Exanthem gesessen hat, ganze Hautfetzen ab Auch die zwischen den Pockeneffloreszenzen liegenden, scheinbar gesunden Hautbezirke zeigen besonders an den vorher ödematösen Stellen eine kleienförmige Abschuppung Im allgemeinen ist der Säuberungsprozeß in der 5 und 6 Krankheitswoche, vom Beginn des Initialstadiums an gerechnet, zu Ende. Schwierigkeiten bereitet nur ein starker Pustelbefall an der Vola manus und der Planta pedis Die harten und sehr schmerzhaften *Krusten sind hier in der dicken Epidermis wie eingemauert* Sie fallen nicht von selber ab, sondern müssen einzeln herausgeschält werden War es ein konfluierendes Exanthem, stößt sich die Haut der ganzen Fußsohle oder des ganzen Handtellers ab, eine gefürchtete Erscheinung, weil es dann noch viele Wochen dauert, bis der Patient wieder laufen und seiner Arbeit nachgehen kann

Äußerst schmerzhaft ist das Stadium der Verkrustung, wenn Pockeneffloreszenzen unter dem Finger- oder Zehennagel entstanden sind Das befallene Glied entzündet sich schon im Suppurationsprozeß, und eine Entfernung der Krustenmassen ist meist nur unter Verlust des Nagels möglich. Diese Lokalisation unter den Nägeln ist gar nicht so selten. Sie war in der älteren Literatur bekannt, von den neueren Autoren wird sie aber nur von *Kooyen* und *Rhodes* erwähnt.

Wo an der behaarten Kopfhaut eine Pustel gesessen hat, fallen die Haare aus. Auch die Augenbrauen können verlorengehen. Totaler Haarausfall ist selten. Die Haare sehen aber wie zerfressen aus, und die kleinen Haardefekte zeugen noch lange von der durchgemachten Infektion

Die nach dem Abfall der Krusten zurückbleibenden Hautveränderungen entsprechen der Schwere des lokalen Prozesses Die früheren Berichte, die immer wieder übernommen wurden, sprechen von zurückbleibenden pigmentierten Narben. Diese Pigmentierung konnten wir in unserem eigenen Krankengut nie erkennen Im Gegenteil, die nach Abfall der Borke neugebildete Hautstelle ist anfangs pigmentlos, was man besonders auf der farbigen Haut leicht sehen kann Bei weißer Haut sind diese Stellen etwas hyperämisch und täuschen somit ein Kolorit vor. Nach einiger Zeit läßt diese Rötung nach, und die Blässe dieser Hautbezirke tritt deutlicher hervor. Nach Monaten entwickelt sich wieder das normale Hautpigment, und die Reste des Exanthems verschwinden damit vollständig

Im Gegensatz zur landläufigen Ansicht hinterläßt der Pockenausschlag nur dort Narben, wo der Krankheitsprozeß tiefer in das Korium vordringen konnte Dies ist vor allen Dingen, wie *Bras* gezeigt hat, im Gesicht der Fall, weil dort durch die zahlreichen Talgdrüsen das subepidermale Gewebe erfaßt wird Der entstehende Defekt wird vom Granulationsgewebe ausgefüllt, das sich später dann retrahiert und in das definitive Narbengewebe übergeht. Die Narben entsprechen der Größe der Pusteln, zeigen einen blassen, glänzenden Farbton und haben ein strahliges Gefüge, ähnlich dem Aussehen einer Erstimpfnarbe Je nach der Dichte der Anordnung entstellen die Narben sehr stark. Seit alter Zeit waren diese Folgen der Pocken besonders gefürchtet.

5. Komplikationen und Nachkrankheiten

In der älteren Literatur nimmt die sekundäre bakterielle Infektion im Verlauf der Pocken einen breiten Raum ein, ja die Mitwirkung bakterieller Organismen wird als wesentlich für das Zustandekommen der krankheitstypischen Erscheinungen angesehen Wir haben bereits dargelegt, daß diese Ansicht unrichtig ist, da sich die Symptomatik der Variola unter antibiotischer Therapie nicht ändert Die mannigfachen Möglichkeiten bakteriell verursachter Komplikationen spielen aber in den schlechten hygienischen Verhältnissen der Endemiegebiete nach wie vor eine große Rolle und müssen darum entsprechend berücksichtigt werden

Es bedarf keiner Erklärung, daß die Zerstörung der schützenden Oberflächenbezüge sowohl auf der *Haut* als auch auf den Schleimhäuten zahlreiche Eintrittspforten für Staphylokokken, Streptokokken und andere pathogene Mikroorganismen schafft. Bakterielle Prozesse entwickeln sich darum auf der Haut vorzugsweise im Suppurationsstadium, wenn die Pusteldecke einreißt. Man sieht Erysipele, Furunkel und Abszesse bis zu tiefgreifenden Phlegmonen Gefürchtet ist besonders der *Dekubitus*, der an den aufliegenden Körperteilen sich bei den desolaten Fällen fast immer einstellt.

Die Prozesse an den *Augen* stehen in Beziehung zur Pustelentwicklung auf der Haut. Erscheinen Effloreszenzen an den Lidrändern und Konjunktiven (Tafel VII), so kommt es zur Konjunktivitis, die eine Keratitis und Iritis und schließlich eine Panophthalmie nach sich ziehen kann Augendefekte und Erblindung als Pockenfolge sind in Afrika und Indien keineswegs sehr selten

Eine größere Bedeutung als auf der Haut hat die Sekundärinfektion auf den *Schleimhäuten*. Die frühe Zerstörung der Oberfläche bringt es mit sich daß die bakterielle Entzündung dem variolösen Prozeß als Schrittmacher ohne erkennbaren Übergang unmittelbar folgt Die Schleimhautaffektion ist also bereits auf ihrem Höhepunkt angelangt, bevor noch der Hautausschlag in das Stadium der Suppuration eingetreten ist. Die Möglichkeiten der Schleimhautbeteiligung sind zahlreich, und sie wurden schon, als zum normalen Bild gehörig, in den vorhergehenden Kapiteln besprochen

Als eine selbständige Erkrankung muß der schwere *pneumonische* Prozeß angeführt werden Er entwickelt sich aus der regelmäßig vorhandenen Beteiligung der oberen Respirationswege Es ist bemerkenswert, daß *Bras* noch in 14 % seiner Fälle eine schwere Bronchopneumonie als direkte oder indirekte Todesursache feststellen konnte, obwohl zum Teil bereits eine Behandlung mit Antibiotika erfolgt war Eine Aufteilung seiner Tabelle von 177 Fällen ergibt allein 27 leichte Bronchopneumonien, 24 schwere Prozesse, darunter 9 Aspirationspneumonien und 3 Lungenabszesse. Für eine nicht geringere Lungenbeteiligung sprechen unsere klinischen Erfahrungen gelegentlich einer Epidemie im Jahre 1958 in Bombay. Auch hier wurde bei einem Teil der Fälle antibiotische Therapie angewandt, ohne daß es gelungen wäre, die Sekundärinfektion gänzlich zu beherrschen Es bedarf keiner Erwähnung, daß unter schlechten Bedingungen der Anteil der Lungenprozesse entsprechend ansteigt

Zu den Schleimhautkomplikationen müssen wir auch die Erscheinungen am *Gehörapparat* rechnen Es handelt sich weniger um einen variolösen Prozeß, als um die Folgen eines eitrigen Tubenkatarrhs, der sich an die Rachenaffektion anschließt Akute und später chronische Otitis media bleiben nicht aus Letztere überdauert dann die Variola erheblich

Obgleich die autoptischen Befunde am *Herzen* recht spärlich sind werden kardiale Symptome in der Klinik selten vermißt Die toxisch bedingte Myo-

carditis rechnen wir zum normalen Bild der Variola Auch die interstitielle Herdnephritis gehört dieser Krankheitsphase an und tritt nicht als eigene Komplikation hervor. Davon scharf zu trennen sind die selteneren *septischen Prozesse*, welche sich auf dem Boden einer bakteriellen Allgemeininfektion entwickeln und dann den späteren Krankheitsverlauf komplizieren Nicht nur Herz oder Niere, auch andere Organe wie Milz, Leber usw. können davon betroffen sein und dann durch eine entsprechende Symptomatik in den Vordergrund treten

Eine besondere Bedeutung haben die *Knochen-* und *Gelenkerscheinungen* im Gefolge der Variola (Tafel XXIX) In der älteren Literatur entdecken wir bereits einige Hinweise *Petzholdt* spricht von Entzündungen der Gelenke, Steifheiten und vollkommener Ankylose. *Chiari* fand diese Komplikation in 72% aller untersuchten Fälle; demgegenüber konnte aber *Bras* unter seinen Autopsien die Osteomyelitis variolosa nicht ein einziges Mal bestätigen. In den letzten Jahren haben aber wieder mehrere Autoren die Rolle der osteoartikulären Folgezustände hervorgehoben (*Rivoalen, Martinie, Wiersema, Chatterjee, Uellenga, Banerjee, Politzer, Bertcher*).

Den neueren Publikationen ist deshalb erhöhte Beachtung zu schenken, weil die Befunde meist durch Röntgenbilder belegt sind Obwohl seit mehr als 50 Jahren Röntgenologie betrieben wird, ist dieses Fach in den Ländern mit endemischen Pockenherden erst seit etwa zwei Jahrzehnten vertreten. Diese jüngsten Arbeiten lassen nun erkennen, daß es zwei Arten von Gelenk- und Knochenerkrankungen gibt eine frühe Form, die wahrscheinlich virusbedingt ist, und eine Späterkrankung durch Sekundärinfektion.

Virusbefunde stehen bei den variolösen Knochen- und Gelenkerkrankungen noch aus Es sei aber in diesem Zusammenhang eine Beobachtung von *Sewall* erwähnt (zitiert bei *Bertcher*), der eine Vaccinia-Osteomyelitis durch den Virusnachweis bestätigen konnte Nach *Bertcher* unterscheidet sich die Frühform von der sekundär entstandenen Osteomyelitis purulenta durch die Bevorzugung der ersten Lebensjahre, durch den geringeren Grad der Knochenzerstörung und durch die Gutartigkeit des Ablaufes Allerdings fehlen Beobachtungen über das spätere Knochenwachstum. Meist sind die Metaphysen und Epiphysen der Ellenbogengelenke, seltener der Kniegelenke symmetrisch betroffen Andere Lokalisationen sind selten Nach *Politzer* handelt es sich um eine den trophischen Gelenkprozessen, z B bei Syringomyelie, ähnelnde Mutilation der Gelenkkörper und um eine der Osteomyelitis verwandte Veränderung des Markraumes und des Periosts Die Röntgenbilder zeigen eine Kombination von trophischen und entzündlichen Vorgängen. Der Beginn dieser Gelenk- und Knochenerkrankung ist wahrscheinlich schon sehr früh anzusetzen, doch fällt bei den Kindern die Bewegungseinschränkung erst in der Rekonvaleszenz auf Über die Häufigkeit dieser Komplikation existieren nur wenig Angaben. *Rivoalen* berichtet über 18 Fälle unter 283 Variolakranken Es handelte sich um Kinder unter 6 Jahren,

bei denen eine starke Schwellung der Ellenbogen auftrat. Die Ausheilung war jedoch gut und in keinem Fall eine chirurgische Behandlung notwendig

Eine andere Form der Gelenk- und Knochenkomplikationen sind die *cirrigen Metastasen*, welche hämatogen entstehen und sich durchweg erst ab der 4 Krankheitswoche bemerkbar machen. Sie sind monoartikulär, begleitet von hohem Fieber und starker Schwellung mit großer Schmerzhaftigkeit. Unter einem Krankengut von 550 Fällen fanden wir dreimal eine eitrige Gelenkentzündung. *Wiersema* stellte unter 2500 Pockenkranken siebenmal und *Chatterjee* unter 2341 Fällen zehnmal Gelenkaffektionen fest. Diese Komplikation ist also verhältnismäßig selten. *Bannerjee* teilt 21 Beobachtungen mit und weist auf die Notwendigkeit frühzeitiger antibiotischer Behandlung hin Falls dies versäumt wird, treten irreparable, entstellende Spätveränderungen der befallenen Gelenke auf.

Das *zentrale wie auch periphere Nervensystem* (Tafel XVI) ist bei den Pocken in mannigfaltiger Weise in Mitleidenschaft gezogen. Kopfschmerzen, Benommenheit oder Delirien können Ausdruck einer toxischen Schädigung sein Anatomische Veränderungen des Zentralnervensystems müssen ihnen noch nicht zugrunde liegen. Nun machten viele der früheren Autoren auch auf Konvulsionen, auf Tetra- und Paraplegien, Neuritiden sowie auf psychische Alterationen als Variolafolge aufmerksam *Dagnélie* und Mitarbeiter (zit bei *Walthard* und *Walthard*) brachten eine Übersicht, die nicht daran zweifeln läßt, daß neurale Schädigungen bei den Pocken seit jeher vorgekommen sind und zum klinischen Bild der Krankheit gehören Demgegenüber wurde von seiten der älteren Pathologen auf den Mangel an histologischen Befunden hingewiesen; und *Benda* (1927) lehnte das Vorkommen einer Erkrankung des ZNS bei Pocken ab

Mit der Einführung neuerer histologischer Untersuchungsmethoden war es aber dann möglich, diesbezügliche Veränderungen besser zu erkennen, und damit gewinnen auch die älteren klinischen Berichte wieder an Gewicht Obwohl die Zahl der in der Zwischenzeit durchgeführten histologischen Kontrollen, wie noch im Abschnitt über die pathologische Anatomie auszuführen sein wird, gering ist, müssen wir doch annehmen, daß die Zahl nervöser Komplikationen bei den Pocken größer ist, als die bisherigen Mitteilungen erkennen lassen Die Seltenheit der Pocken im europäischen und amerikanischen Raum verhinderte die Forschung auf diesem Gebiet In den endemischen Pockenländern fehlte es wiederum an den Wissenschaftlern Auch erschwerten vielerorts Brauchtum und Religion das Arbeiten.

Als Inkubationszeit der neuralen Störungen wird der 1 –8 Tag nach Ausbruch des Exanthems angegeben. *Wilson* un bei *Walthard* und
Walthard) stellten bei 6 4 19 Fällen ome bereits vor der
Pockeneruption fest Die Pockens ervensystem berech-
tigt zu der Annahme, da likation *trekte Erregerwir-*
kung zurückzuführen sin r hist weis dafür noch
fehlt, kö wir die kli 'nunge erk rner

gibt es, in Analogie zur Vakzination, noch eine *postvariolöse Enzephalomyelitis*, die erst später erscheint und welche dem Formenkreis der *parainfektiösen Erkrankungen des Zentralnervensystems* zuzuordnen ist Wie bei anderen Infektionen, z B bei der Mumps, müssen wir darum auch bei den Pocken mit *zwei Arten neuraler Schäden rechnen: einer Frühform, welche den akuten Prozeß begleitet, und einer Spätform, die erst nach einem Intervall auftritt*

Das *klinische Bild der Pockenenzephalomyelitis* ist sehr mannigfaltig und zeigt alle Symptome einer zerebralen und medullären Schädigung Die *Myelitis* ist am häufigsten und durch das Auftreten von schlaffen Paraplegien und Quadriplegien, motorischen und sensiblen Störungen gekennzeichnet Sie verläuft meist tödlich Auch eine *bulbäre Form* der Erkrankung kommt vor In neuerer Zeit hat *Kramer* über 10 Fälle berichtet Die eigentliche *Pockenenzephalitis* zeigt das bekannte bunte Syndrom mit allgemeiner Muskelschwäche, spastischen Paresen, choreatischen und athetotischen Bewegungsstörungen, Ataxie und Tremor. Schließlich ist noch eine *Pockenpolyneuritis* zu erwähnen Einzelne Nervengebiete, wie Facialis, Axillaris usw, können gesondert befallen sein

Eine Zusammenstellung der älteren Literatur uber die neuralen Komplikationen bei der Variola bringen *Rooyen* und *Rhodes*, die letzte zusammenfassende Arbeit stammt von *Walthard* und *Walthard*

Nicht zu diesem Formenkreis zählen neurale Symptome, welche durch *Sekundärinfektionen* entstehen So können sich septische Metastasen auch einmal im Gehirn lokalisieren und dann Erscheinungen verursachen Diese Folgezustände gehören aber dann zum klinischen Bild der späteren Krankheitsperiode und treten nicht vor der 3 –4 Woche auf.

Von den sonstigen Folgezuständen wurden die Störungen am männlichen und weiblichen *Genitalapparat* schon erwähnt Sie treten nur bei eitrigen Prozessen als selbständige Nachkrankheit stärker in Erscheinung Bei Graviden kann es zum Abortus oder zur Frühgeburt kommen *Jochmann* gibt dieses Ereignis in 30–40% der Fälle an

[illegible] *ne* be- [illegible] drüsen

Schließlich sei noch auf die zahlreichen *interkurrenten Infektionen* hingewiesen, welche die Rekonvaleszenz der Variola komplizieren können Eine Herabsetzung der Resistenz ist der ganzen Pockengruppe eigen Auch bei der Erstimpfung [illegible] ungefähr 3 [illegible] allein schon [illegible] Folge der vermehrten Exposition, sondern auch der Widerstandslosigkeit des Organismus Auch das Aufflackern tuberkulöser Prozesse, die in der Vergangenheit öfter beschrieben wurden, läßt sich durch die eingetretene Resistenzminderung erklären

bei denen eine starke Schwellung der Ellenbogen auftrat. Die Ausheilung war jedoch gut und in keinem Fall eine chirurgische Behandlung notwendig.

Eine andere Form der Gelenk- und Knochenkomplikationen sind die *eitrigen Metastasen*, welche hämatogen entstehen und sich durchweg erst ab der 4. Krankheitswoche bemerkbar machen. Sie sind monoartikulär, begleitet von hohem Fieber und starker Schwellung mit großer Schmerzhaftigkeit Unter einem Krankengut von 550 Fällen fanden wir dreimal eine eitrige Gelenkentzündung. *Wiersema* stellte unter 2500 Pockenkranken siebenmal und *Chatterjee* unter 2341 Fällen zehnmal Gelenkaffektionen fest. Diese Komplikation ist also verhältnismäßig selten *Bannerjee* teilt 21 Beobachtungen mit und weist auf die Notwendigkeit frühzeitiger antibiotischer Behandlung hin. Falls dies versäumt wird, treten irreparable, entstellende Spätveränderungen der befallenen Gelenke auf.

Das *zentrale wie auch periphere Nervensystem* (Tafel XVI) ist bei den Pocken in mannigfaltiger Weise in Mitleidenschaft gezogen Kopfschmerzen, Benommenheit oder Delirien können Ausdruck einer toxischen Schädigung sein. Anatomische Veränderungen des Zentralnervensystems müssen ihnen noch nicht zugrunde liegen. Nun machten viele der früheren Autoren auch auf Konvulsionen, auf Tetra- und Paraplegien, Neuritiden sowie auf psychische Alterationen als Variolafolge aufmerksam. *Dagnélie* und Mitarbeiter (zit bei *Walthard und Walthard*) brachten eine Übersicht, die nicht daran zweifeln läßt, daß neurale Schädigungen bei den Pocken seit jeher vorgekommen sind und zum klinischen Bild der Krankheit gehören Demgegenüber wurde von seiten der älteren Pathologen auf den Mangel an histologischen Befunden hingewiesen; und *Benda* (1927) lehnte das Vorkommen einer Erkrankung des ZNS bei Pocken ab.

Mit der Einführung neuerer histologischer Untersuchungsmethoden war es [illegible] Veränderungen [illegible] erkennen und da- [illegible]

wie noch im Abschnitt über die pathologische Anatomie auszuführen sein wird, gering ist, müssen wir doch annehmen, daß die Zahl nervöser Komplikationen bei den Pocken größer ist, als die bisherigen Mitteilungen erkennen lassen Die Seltenheit der Pocken im europäischen und amerikanischen Raum verhinderte die Forschung auf diesem Gebiet In den endemischen Pockenländern fehlte es wiederum an den Wissenschaftlern Auch erschwerten vielerorts Brauchtum und Religion das Arbeiten

Als Inkubationszeit der neuralen Störungen wird der 1.–8 Tag nach Ausbruch des Exanthems angegeben. *Wilson* und *Ford* (zit. bei *Walthard und Walthard*) stellten bei 6 von ihren 19 Fällen die Symptome bereits vor der Pockeneruption fest. Die Affinität der Pockenviren zum Nervensystem berech- [illegible]

gibt es, in Analogie zur Vakzination, noch eine *postvariolöse Enzephalomyelitis*, die erst später erscheint und welche dem Formenkreis der *parainfektiösen Erkrankungen des Zentralnervensystems* zuzuordnen ist. Wie bei anderen Infektionen, z. B. bei der Mumps, müssen wir darum auch bei den Pocken mit *zwei Arten neuraler Schäden rechnen: einer Frühform, welche den akuten Prozeß begleitet, und einer Spätform, die erst nach einem Intervall auftritt.*

Das *klinische Bild der Pockenenzephalomyelitis* ist sehr mannigfaltig und zeigt alle Symptome einer zerebralen und medullären Schädigung. Die Myelitis ist am häufigsten und durch das Auftreten von schlaffen Paraplegien und Quadriplegien, motorischen und sensiblen Störungen gekennzeichnet. Sie verläuft meist tödlich. Auch eine *bulbäre Form* der Erkrankung kommt vor. In neuerer Zeit hat *Kramer* über 10 Fälle berichtet. Die eigentliche *Pockenenzephalitis* zeigt das bekannte bunte Syndrom mit allgemeiner Muskelschwäche, spastischen Paresen, choreatischen und athetotischen Bewegungsstörungen, Ataxie und Tremor. Schließlich ist noch eine *Pockenpolyneuritis* zu erwähnen. Einzelne Nervengebiete, wie Facialis, Axillaris usw., können gesondert befallen sein.

Eine Zusammenstellung der älteren Literatur über die neuralen Komplikationen bei der Variola bringen *Rooyen* und *Rhodes*, die letzte zusammenfassende Arbeit stammt von *Walthard* und *Walthard*.

Nicht zu diesem Formenkreis zählen neurale Symptome, welche durch *Sekundärinfektionen* entstehen. So können sich septische Metastasen auch einmal im Gehirn lokalisieren und dann Erscheinungen verursachen. Diese Folgezustände gehören aber dann zum klinischen Bild der späteren Krankheitsperiode und treten nicht vor der 3.–4. Woche auf.

Von den sonstigen Folgezuständen wurden die Störungen am männlichen und weiblichen *Genitalapparat* schon erwähnt. Sie treten nur bei eitrigen Prozessen als selbständige Nachkrankheit stärker in Erscheinung. Bei Graviden kann es zum Abortus oder zur Frühgeburt kommen. *Jochmann* gibt dieses Ereignis in 30–40% der Fälle an.

Als Spätfolge des Hautausschlages wird über eine Neigung zu *Akne* berichtet. Die narbigen Veränderungen der Ausführungsgänge der Talgdrüsen begünstigen offenbar das Auftreten dieser chronischen Hautkrankheit.

Schließlich sei noch auf die zahlreichen *interkurrenten Infektionen* hingewiesen, welche die Rekonvaleszenz der Variola komplizieren können. Eine Herabsetzung der Resistenz ist der ganzen Pockengruppe eigen. Auch bei der Erstimpfung besteht eine erhöhte Empfänglichkeit für einen Zeitraum von ungefähr 3 Wochen. Bei der Variola fehlen exakte Beobachtungen. Doch sind allein schon die obenbeschriebenen eitrigen Komplikationen nicht nur eine Folge der vermehrten Exposition, sondern auch der Widerstandslosigkeit des Organismus. Auch das Aufflackern tuberkulöser Prozesse, die in der Vergangenheit öfter beschrieben wurden, läßt sich durch die eingetretene Resistenzminderung erklären.

6. Pathologische Anatomie

Die wesentlichsten Erkenntnisse auf dem Gebiete der Pathologie verdanken wir den älteren Autoren (zitiert bei *Benda*). Während der Epidemie 1871/72 konnten *Wagner* in Leipzig und *Weigert* in Breslau eine größere Zahl von Pockenleichen untersuchen Die klassische Arbeit von *Councilman, Magrath* und *Brinckerhoff* entstand um die Jahrhundertwende während der Epidemie in Boston Später hatten nur noch *Koch* und *Wätjen* Gelegenheit, in Bukarest 1918 Pockensektionen durchzuführen Aus der gleichen Zeit stammt auch das Material von *Benda*. Dank den Erfolgen der Pockenschutzimpfung blieb späterhin das Beobachtungsmaterial aus, und das Studium der pathologischen Anatomie der Pocken kam in Europa und Amerika zum Stillstand. Obwohl die Seuche in manchen Gebieten Afrikas und Asiens endemisch ist und Tausende von Menschen ihr alljährlich zum Opfer fallen, fehlen neuere Untersuchungsergebnisse über die Pathologie der Pocken Lediglich *Bras* hatte 1949 in Indonesien die Möglichkeit, ein größeres Material zu bearbeiten.

Die typischen Stadien der Variola sind in der älteren Literatur gut geschildert. Wenig wissen wir über die *Frühformen* der Krankheit Unsere Ansichten über das Eindringen des Erregers und seine erste Vermehrung sind noch reine Hypothese Auch die spezifischen Organveränderungen der Initialphase, deren Manifestation der Kliniker besonders in der Lunge vermutet, finden in den pathologisch-anatomischen Befunden noch keine rechte Stütze In früherer Zeit hat man nicht darauf geachtet, aber auch der neuere Bericht von *Bras* gibt hierüber keine Auskunft Beobachtungsmaterial aus dieser Krankheitsperiode fällt eben zu selten an Von der zyklischen Allgemeininfektion „Variola" kann der folgende Abschnitt darum nur die dem Pathologen zugänglichen Veränderungen beschreiben, welche der späteren Phase der Organmanifestation angehören Wir lehnen uns dabei im wesentlichen an die Ausführungen von *Bras* an

Der pathologisch-anatomische Befund bei den Pocken wird genau wie der Befund am Lebenden von den Effloreszenzen der Haut und der Schleimhäute beherrscht Die am frühesten feststellbaren Veränderungen der Haut bestehen in einer Erweiterung der Kapillaren im Papillarkörper, gefolgt von einer Schwellung des Endothels Das Lumen ist angefüllt mit mononuklearen Zellen, und eine perivaskuläre Infiltration mit Lymphozyten, Plasmozyten und Histiozyten geht diesem Prozeß parallel

Als charakteristisch für Variola unterschied *Unna* (1877) zwei Arten von Zellveränderungen die *ballonierende Degeneration* und die *retikulierende Kolliquation* Erstere ist mehr für die unteren Schichten der Epidermis typisch Die Epithelien schwellen an runden sich ab, verlieren die Verbindung untereinander und liegen wie ein Haufen „Ballons" in einer interepithelialen Blase Die Kerne werden größer und vermehren sich amitotisch Innerhalb der Membran sind *Guarnierische* Einschlußkörperchen zu finden

allerdings nicht so regelmäßig wie früher beschrieben. In der oberen Zellschicht kommt es zur retikulierenden Degeneration mit Bildung kleiner Vakuolen, welche ihre Zellgrenzen verlieren und dann zusammenfließen. Durch Flüssigkeitseintritt aus der Umgebung entsteht ein allmählich größer werdender, mehrkammeriger Raum. Makroskopisch tritt der Prozeß als Papel in Erscheinung, die als „hirsekorngroßes", konisches, derbes Knötchen sich über der unveränderten Haut erhebt. In die Spalten und Räume drängt sich mehr Exsudat, und rasch entwickelt sich aus der Papel die Pockenblase.

Seit jeher unterscheidet man bei der vollentwickelten Blase verschiedene Bauelemente: die Decke besteht aus Zellen der Hornschicht mit Teilen der Keimschicht. Schon zu Beginn sieht man eine zentrale Einsenkung. Sie entspricht der makroskopisch sichtbaren Delle. Den Grund bilden noch Zellen des Koriums. Von Anfang an sind die im Zentrum einsetzenden degenerativen Vorgänge von lebhaften Epithelproliferationen der Peripherie begleitet. Es kommt dadurch zur Bildung eines Ringwalles, welcher die Blase von der umgebenden Haut abgrenzt (Abb. 32).



Abb. 32. Schnitt durch eine Pockenpustel. Höhlenbildung als Folge der retikulierenden Degeneration. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Vergr. 143mal *(Bras)*

Abb. 32, 33 und 34 aus Bras, G.: The Morbid Anatomy of Smallpox. Documenta de Medicina Geographica et Tropica Vol. 4, 1952, S. 301. Verlag Documenta de Med. Geogr. et Trop. 57 Mauritskade, Amsterdam 0

Durch sekundäre Einwanderung von Leukozyten entwickelt sich aus der Blase die Pustel. Da wir heute die Sekundärinfektion verhindern können, wissen wir, daß diese im Gegensatz zur Ansicht der alten Schule nicht not-

wendig ist. Die Scheidewände schmelzen ein, doch bleiben einige Zellstränge immer erhalten. Durch die Vermehrung des Inhalts verschwindet die Delle, die Pockendecke hebt sich, verdünnt sich infolge der Spannung und reißt schon bei geringster Verletzung ein In dem dann folgenden Stadium lassen Exsudation und Leukozyteneinwanderung nach, der Pustelinhalt wird langsam resorbiert. Jetzt tritt der Pockennabel wieder in Erscheinung Während



Abb 33 Beginn der Krustenbildung Hämatoxylin-Eosin-Färbung Vergr 51mal (*Bras*)

des Heilungsprozesses schiebt sich von der Peripherie her eine zum Stratum cylindricum gehörige Zellwand unter der eintrocknenden Pustelmasse gegen das Zentrum vor (Abb 33) Diese Zellen bilden eine neue Hornschicht, ein Prozeß, der sich unter der Pockenhöhle abspielt und mit Abfall der Borke zum Vorschein kommt Eine leicht vertiefte Narbe zeigt den Sitz der Pustel an Diese Art der Abheilung ändert sich nur in bestimmten Körperpartien wie z B in der Hand und in der Fußsohle wo die Hornschichten lange als linsenförmige Einschlüsse erhalten bleiben

Der beschriebene Krankheitsprozeß der *Haut* ist nur auf die Epidermis beschränkt Erfolgt keine sekundäre Infizierung so kann nach Abstoßung der Kruste der Defekt narbenlos abheilen Dies entspricht nicht der Auffassung der früheren Autoren doch haben die Erfolge der antibiotischen Therapie diese Tatsache bewiesen Eine Ausnahme bilden die Hautpartien mit zahlreichen Talgdrüsen z B im Gesicht Diese Zellen degenerieren, und schließlich wird die gesamte Drüse zerstört Liegen viele Drüsen neben

einander, wird das subepidermale Gewebe erfaßt und der entstehende Defekt durch Granulationsgewebe ausgefüllt Auch antibiotische Behandlung kann diesen in die Tiefe gehenden Prozeß nicht aufhalten Das ist die Ursache für die seit Jahrtausenden gefürchteten Pockennarben im Gesicht

Die *Schleimhäute* des Körpers sind in gleicher Weise wie die Haut an der Krankheit beteiligt. Man findet Prozesse an Pharynx und Uvula, an Larynx, Zunge, am oberen Teil der Trachea und am Ösophagus (Abb 34) Auch Ulzerationen in den Bronchien und im Verdauungstrakt werden beschrieben Mastdarm und Vagina können befallen sein Ein Übergreifen der Schleimhauterkrankung vom Nasenrachenraum auf die Tube kommt vor, doch sind spezifisch variolöse Veränderungen des Gehörorgans nicht bekannt Makroskopisch sind sie ausgezeichnet durch eine graugelbe Pseudomembran, die nicht sehr fest haftet und, wenn entfernt, einen hämorrhagisch-hyperämischen Grund zeigt In der Trachea beschränken sich die Veränderungen oft nur auf eine mehr oder weniger ausgedehnte diffuse Hyperämie, hin und wieder unterbrochen durch scharf begrenzte Epitheldefekte Diese Hyperämie kann sich bis in die kleinen Bronchien erstrecken Es wurde schon erwähnt daß in den hypertrophischen Lymphfollikeln der Zunge sich oft Pockengeschwüre verstecken



Abb 34 Variolaherde auf der Schleimhaut von Zunge und Trachea *(Bras)*

Die Schleimhaut kann in geringer Ausdehnung am Krankheitsprozeß beteiligt sein oder so dicht stehende Effloreszenzen zeigen, daß ein konfluierender Belag die befallenen Partien überzieht Die Erkrankung geht parallel den Erscheinungen auf der Haut Sie erreicht ihren Höhepunkt in der zweiten Woche und heilt im allgemeinen in der dritten Woche ab, ohne Narben zu hinterlassen Histopathologisch sind die Schleimhautveränderungen nach *Bras* nicht so diffus, wie es nach dem makroskopischen Bild den Anschein hat Es finden sich zahlreiche, umschriebene Herde neben unveränderten Bezirken Prinzipiell ist der charakteristische Prozeß der ballonierenden Zelldegeneration und Nekrose der gleiche wie in den Hautzellen Das Fehlen der schützen-

den Hornschicht verändert aber den Aspekt von Anfang an, und die Gefahr der sekundären Infektion ist an den Schleimhäuten besonders groß. *Bras* weist auf die Möglichkeit einer Herdbildung in den pharyngealen Lymphknoten hin Auch in den Tonsillen können sich von den epithelialen Läsionen aus nekrotische Herde in der Tiefe entwickeln

Die Ansicht von *Benda*, der diffuse Charakter der Schleimhauterkrankung wie auch die oberflächliche Lage der Ballonzellen sprächen für eine Oberflächenaussaat des Erregers, während der zirkumskripte Charakter des Hautexanthems und die Tiefenlage der ballonierenden Degeneration für den hämatogenen Infektionsweg beweisend seien, wird von *Bras* bestritten Nach seinen Befunden ist die ballonierende Degeneration nicht nur in den oberflächlichen Schichten des Schleimhautepithels anzutreffen, und er lehnt auch den diffusen Charakter der hier verursachten Veränderungen ab

Nach *Paschen* stammt die erste Mitteilung über die Entwicklung der Pokken an den *inneren Organen* von *Weigert*. *Petzholdt* hat bereits 1836 eine Abhandlung diesem Thema gewidmet und zeitgenössische Beobachtungen zitiert Fehler in der Technik wie auch Irrtümer in der Deutung sekundär entstandener Prozesse erschweren die Beurteilung dieser älteren, zum Teil sehr widersprechenden Befunde.

Obwohl in der Klinik der Variola *Herzerscheinungen* nie vermißt werden sind die pathologisch-anatomischen Befunde verhältnismäßig spärlich Die älteren Untersucher haben eine parenchymatöse und fettige Entartung sowohl bei den frühen wie auch bei späten Todesfällen beschrieben (*Immermann*, 1896). Endokarditische Prozesse stellte man nur bei septischen Komplikationen fest *Bras* fand makroskopisch punktförmige Blutungen mit ausgedehnter, subepikardialer Hämorrhagie Bei hämorrhagischer Variola konnte er gelegentlich kleine subendokardiale Blutungen im linken Ventrikel feststellen Histopathologisch ergab sich als konstanter Befund nur eine geringe Hyperämie der Gefäße In den subendokardialen Kapillaren fiel eine Hyperplasie des Endothels auf Die Gefäße waren manchmal angefüllt mit großen mononukleären Zellen Auch perivaskuläre Infiltrate mit Lymphozyten, Retikuloendothelzellen und einigen eosinophilen Granulozyten wurden beobachtet Abgesehen von einem geringen interfibrillären Ödem konnte *Bras* histologisch an den Myokardfasern keine Veränderungen nachweisen

Das Herzversagen der frühen Todesfälle bei Variola kann Ausdruck einer hämodynamischen Störung durch eine verminderte Füllung der Herzgefäße sein Allen Viren der Pockengruppe ist eine schädigende Wirkung auf die Gefäße eigen Es kommt zu einer Transsudation von Flüssigkeit und folgend zu einer verminderten Füllung

Primäre Veränderungen an der *Lunge* die wir auf Grund der Pathogenese erwarten würden bisher vom Pathologen nicht bestätigt Offenbar sind diese Erscheinungen zu Beginn der Krankheit gering und werden im späteren Verlauf von sekundären Prozessen überlagert Fast immer tritt dann eine

Bronchopneumonie in den Vordergrund Diese kann durch ein Übergreifen der spezifischen Bronchialerkrankung entstehen, was früher oft diskutiert wurde In der Praxis kommt es wahrscheinlich selten vor Wesentlich häufiger, besonders bei Kindern, sind Aspirationspneumonien Bei den schweren Verläufen der Variola ist die Aspiration von abgestoßenen Teilen der Pseudomembran aus den oberen Atemwegen nicht so selten Gelegentlich entwickelt sich dann ein Lungenabszeß oder Lungengangrän Bakterielle Infektionen der Lunge bleiben im weiteren Verlauf der Krankheit nie aus Sie waren früher viel häufiger als jetzt, wo es möglich ist, die Begleitinfektion durch die Therapie zu unterdrücken

Über Befunde an der *Leber* wird in der älteren Literatur nur wenig und zum Teil widersprechend berichtet *Councilman* und Mitarbeiter bestätigen eine Lebervergrößerung, die auch *Bras* in seinen Fällen regelmäßig fand Selten fehlte eine zentrale Hyperämie Hämorrhagien waren nicht sehr häufig, und auch bei hämorrhagischer Variola kamen nur sporadische subkapsuläre Blutungsherde zur Beobachtung. Der negative histopathologische Befund an den endothelialen Zellen läßt vermuten, daß dieses System vorzugsweise in der ersten Krankheitsphase betroffen ist, und daß die Veränderungen dann später abklingen

Auch die Mitteilungen über die *Milz* sind in der älteren Literatur stark voneinander abweichend Das Organ ist meist vergrößert, bei der Variola aber offenbar nicht so typisch beteiligt wie bei anderen Infektionskrankheiten Allen Befunden in den Tropen ist, wie schon erwähnt, entgegenzuhalten, daß auch latente andere Infektionen Ursache einer Milzschwellung sein können Die Vergrößerung des Organs bei der Variola mag mit der Hyperplasie der Retikulumzellen zusammenhängen

Die bei den Pocken beobachteten Veränderungen an den *Nieren* trennen *Councilman* und Mitarbeiter nicht von denen, die sie auch bei anderen Infektionskrankheiten sahen Fast immer ist die Niere miterfaßt Sie zeigt in den frühen [illegible]

und nichthämorrhagische Variola sind im pathologischen Bild nicht prinzipiell verschieden Bei ersterer fanden sich in den Fällen von *Bras* sowohl in der Schleimhaut des Nierenbeckens als auch im oberen Ureter ausgedehnte Blutungen

Die in der Klinik häufig diagnostizierten, variolosen *Hodenerkrankungen* werden seit jeher stark beachtet Das histopathologische Substrat sind nach der älteren Literatur nadelkopf- bis erbsengroße, gelbliche Herde im Hodenparenchym *Councilman* und Mitarbeitern fielen auch diffuse Läsionen auf Gleiche Bilder zeigten Nebenhoden und Prostata Im Material von *Bras* waren die Pockenherde makroskopisch selten sichtbar und die Orchitis variolosa nur mikroskopisch feststellbar Histologisch fiel als frühes Symptom eine herdförmige Hyperämie mit Hämorrhagien im Interstitium und Plasmazell-

infiltration auf. Die Veränderungen an den Hoden setzen nach *Bras* parallel mit den Haut- und Schleimhauteruptionen ein und sind noch nachweisbar, wenn das Krustenstadium auf der Haut bereits beendet ist.

Seltener sind die Befunde am *weiblichen Genitalapparat*. In der älteren Literatur wird über Oophoritis variolosa berichtet (*Benda*). *Bras* fand bei seinen Fällen keinen Anhalt für eine Erkrankung.

Die Untersuchungen *Chiaris* begründeten den Begriff der *Osteomyelitis variolosa*, ein Befund, der von zahlreichen Pathologen später bestätigt und auch in den Symptomenkomplex der Klinik eingereiht wurde. *Chiari* fand Blutungen und kleine Nekroseherde in 72% seiner Fälle und rechnet diese zu den *spezifischen Erscheinungen der Variola*. *Bras* fand dagegen unter 34 untersuchten Fällen nicht ein einziges Mal einen osteomyelitischen Herd. Er weist auf die Möglichkeit postmortaler Vorgänge hin. Knochenmarkszellen würden sich während der Agonie und nach dem Tode rasch ändern. Man könne darum nur solche Untersuchungen werten, die unmittelbar nach dem Tode vorgenommen worden seien.

Wie schon ausgeführt, sind über die Pockenenzephalomyelitis bisher wenig histologische Befunde bekannt geworden. Die jüngste Zusammenstellung stammt von *Walthard* und *Walthard*. Sie umfaßt 10 Fälle, darunter die in der Literatur häufig zitierten Befunde von *Westphal* und *Eichhorst*. Nach diesen Mitteilungen gleichen die gefundenen Veränderungen denen der postvakzinalen Enzephalitis. Es stehen also perivenös lokalisierte Entmarkungen mit Mikrogliawucherungen im Vordergrund, während Ganglienzellveränderungen fast fehlen und die Reaktion des mesodermalen Gefäßbindegewebsapparates nur angedeutet ist. Auf das Vorkommen primärer Virusenzephalitiden weisen jedoch die Erfahrungen der Klinik hin.

Von den *anderen Organen* ist zu erwähnen, daß Veränderungen an den Lymphdrüsen selten gesehen werden. In der Harnblase zeigen sich bei hämorrhagischer Variola Blutungsherde. Die Schleimhäute des Auges und Ohres sind oft frei von Pockeneffloreszenzen, doch sind konjunktivale Blutungen, wie schon im klinischen Kapitel angeführt, ein nie fehlendes Frühzeichen der Purpura variolosa.

Abschließend ist hervorzuheben, daß das vielgestaltige klinische Bild der Variola sich nicht im pathologischen Befund widerspiegelt. Dieser läßt keine prinzipiellen Unterschiede zwischen Variola discreta, semiconfluens und confluens erkennen. Auch nichthämorrhagische und hämorrhagische Variola sind nur graduell verschieden, obgleich die primär hämorrhagische Form auf Grund der Intensität ihres Verlaufes eine Sonderstellung einnimmt.

7. Die schweren Krankheitsformen

Man rechnet dazu die konfluierenden und die hämorrhagischen Pocken. Es besteht kein prinzipieller Unterschied zwischen den verschiedenen Formen der Variola. Sowohl der leichtesten Erkrankung wie auch dem tödlichen Verlauf ist in den Grundzügen die gleiche Symptomatik eigen. Lediglich die

ntensität des Krankheitsprozesses ist verschieden Dabei ist auch die Blu-ungsneigung kein neues Element im Erscheinungsbild der Infektion Immer st der Gefäßapparat in erster Linie betroffen, und auch bei Variola discreta ann es einmal zu isolierten Blutungen kommen So besteht zwischen der eichten und schweren Variola ein fließender Übergang, und wir folgen nur us didaktischen Gründen der alten Einteilung, die den schweren Krankheits-rozessen eine Sonderstellung einräumt

) Variola confluens (Tafel XVII–XVIII)

Ein heftiges Initialstadium geht dieser Krankheit immer voraus Wie chon ausgeführt, kann den schweren Anfangserscheinungen durchaus ein nildes Pustelstadium sich anschließen Eine leichte Initialphase schließt aber uf jeden Fall konfluierende Pocken aus

Dem stürmisch und etwas rascher ablaufenden Stadium der Generalisie-ung folgt ebenfalls beschleunigt die Manifestation an der Haut und an den Schleimhäuten Die Aussaat ist so dicht, daß die zuerst auftretenden roten Fleckchen das Gesicht und dann die anderen Körperpartien in eine einzige Scharlachröte tauchen Rasch schießen die Papeln auf Sie sind sehr klein ınd hart, und der tastende Finger fühlt die reibeisenähnliche Oberfläche Am 3 Tag ist die Bläschen- und am 5 Tag bereits die Pustelreife erreicht Die einzelnen Blasen konfluieren miteinander, verschmelzen zu größeren und kleineren Bezirken, bis schließlich die ganze Oberfläche des Gesichtes, der Arme und Beine von einer mehr oder weniger großen Pusteldecke über-zogen ist Gleichzeitig tritt ein Ödem auf, welches besonders das Gesicht in eine unförmige Geschwulst verwandelt Die Lidspalten gehen zu, die Nase [illegible]

Hautbezirke weisen noch einzelstehende Effloreszenzen auf den Pocken-charakter hin Auch am Rumpf stehen die Pusteln trotz dichter Aussaat meist isoliert

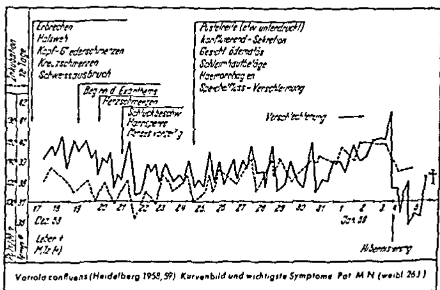
Man nimmt an, daß das Konfluieren der Blasen rein mechanisch ver-ursacht wird durch das Einreißen der trennenden Zellwände bei zu dichter Besiedlung Andererseits ist zu bemerken, daß auf irritierten Hautstellen auch bei Variola discreta Pustel neben Pustel entstehen kann, ohne daß des-halb Konfluenz eintritt Zur massiven Virusbesiedlung muß also noch eine entsprechende Disposition kommen, welche die starke Exsudation und damit das Zusammenfließen der Blasen bewirkt

Dem massiven Befall der Haut entspricht der Grad der Schleimhaut-beteiligung Im Mund und im Rachen kommt es zu ausgedehnter Geschwürs-[illegible]

Die Leiden der Kranken sind unvorstellbar. Sie liegen eingeschnürt in einem Eiterpanzer, der besonders dort, wo er sich über Knochen spannt, und an den Aufliegestellen quälende Schmerzen verursacht Alle Erscheinungen, die wir beim normalen Verlauf beobachten, sind *bei den konfluierenden* Pocken um ein Vielfaches gesteigert. Hauptsächlich der Schleimhautprozeß peinigt den Kranken und bedroht sein Leben. Eiter und Speichel laufen ihm aus den Mundwinkeln, trotz quälenden Durstes verweigert er wegen der *Schluckbeschwerden jede Flüssigkeitszufuhr*

Die Störungen im Eiweiß- und Elektrolythaushalt wurden bereits erörtert. Sie treten in der Symptomatik der schweren Variola weit in den Vordergrund und entscheiden mit das Schicksal des Patienten

Die Temperaturen sinken bei der konfluierenden Variola nach der Initialphase im allgemeinen nicht ab. Sie bleiben hoch und deuten kaum eine Remission an (Abb 35) Auch der Puls ist weiterhin beschleunigt als Zeichen



Variola confluens (Heidelberg 1958/59) Kurvenbild und wichtigste Symptome Pat M N (weibl 26 J)

Abb 35

der erheblichen Herzschädigung Die Größe der zerstörten Hautbezirke nimmt bei der konfluierenden Variola meist ein lebensbedrohliches Ausmaß an und die Kranken sterben an den Intoxikationserscheinungen binnen weniger Tage Die Letalität ist darum hoch sie erreicht 60–70% Soweit die Kranken die ersten beiden Wochen überstehen werden ihnen später die zahlreichen Sekundärprozesse gefährlich welche hier weit mehr als bei normalem Verlauf das Leben bedrohen

Dekubitus mit tiefgreifenden Nekrosen, Eiterprozesse aller Art entwikkeln sich auf den großen Wundflächen, septische Allgemeininfektionen flakkern auf und sind die Todesursache in dieser zweiten Periode der Krankheit

Die wenigen Patienten, die schließlich überleben, müssen sich in einer verlängerten Abkrustungsphase mit den zahlreichen Abszessen auseinandersetzen, die unter den ausgedehnten Borken immer wieder aufbrechen. Hat der Kranke aber auch diese Phase hinter sich gebracht, dann bleiben große Narben, die ähnlich den Narben nach Brandwunden die Gesichtszüge verzerren und in dem entstellenden Substanzverlust die Ausdehnung und Tiefe des Prozesses erkennen lassen

b) Variola pustulosa haemorrhagica (sekundär-hämorrhagische Variola) (Tafel XIX–XXIV)

Es ist zutreffender, wenn wir diese Verlaufsart als die *sekundär-hämorrhagische Form* bezeichnen, da die Anlage zu konfluierenden Pocken vorausgeht und sich erst später, wahrscheinlich aus dispositionellen Gründen, die hämorrhagische Tendenz entwickelt Bei einem Teil der Kranken erscheint noch ein richtiges Pustelstadium, dann erfolgt der Blutaustritt Diese Blutung beginnt schubweise, gewöhnlich zuerst an den Beinen und greift dann allmählich auf die oberen Körperregionen über. Anfangs sind nur die Pusteln selbst erfaßt In seltenen Fällen kann sich der Prozeß in diesem Stadium wieder zurückbilden Meist zeigen sich aber auch auf den freien Hautstellen die Zeichen einer sich ausbreitenden, hämorrhagischen Diathese Es bilden sich Petechien und Ekchymosen Sind sie zahlreich, nimmt die *Haut einen dunklen, bläulichen Farbton an Auch die Schleimhäute* neigen zu Blutungen Überall treten hämorrhagische Effloreszenzen auf schließlich leiten diffuse Blutungen aus allen Körperöffnungen, blutiger Auswurf, blutiges Erbrechen und blutige Diarrhoe die Endphase ein

Ohne Zweifel ist neben der Disposition eine massive Infektion mit virulentem Erreger Voraussetzung für diese Entwicklung Auch bei der Variola discreta kommt es, wie schon erwähnt, einmal vor, daß einzelne Pusteln blutigen Inhalt zeigen Es bleibt aber hier eine Einzelerscheinung, und wir haben unter dem von uns beobachteten Krankengut nie die Entwicklung eines hämorrhagischen Verlaufes aus einem leichten Anfangsstadium gesehen Immer ist es eine hochfieberhafte Initialphase und eine dichte Pustelaussaat, welche dann schließlich hämorrhagischen Charakter annimmt Die volle Ausbildung der Suppuration ist aber keineswegs notwendig Wir beobachteten im Gegenteil wesentlich häufiger, daß die Pustelreife gewissermaßen steckenbleibt Die Bläschen bleiben flach, füllen sich nicht und sehen wie hingeklatscht aus Man bezeichnete sie früher als asthenische Pocken, besser ist der englische Ausdruck „suppressed form" Das Exanthem läßt schon sehr frühzeitig die Neigung zu hämorrhagischem Verlauf erkennen Oft sind es alte geschwächte und wenig widerstandsfähige Patienten, bei denen sich die Infektion dann in ein perniziöses Bild wandelt Besonders zirrhotische Prozesse der Leber scheinen dafür zu disponieren Vom Beginn der Variola bis

zum Einsetzen der hämorrhagischen Diathese vergehen im allgemeinen 7—10 Tage. Selten überleben die Patienten den 12 Krankheitstag Die Sterblichkeit ist hoch, man kann sie mit 90 % annehmen

Der konfluierende und der sekundär-hämorrhagische Verlauf haben zum Begriff „schwarze Blattern" geführt. „Das Aussehen eines Pockenkranken aus dieser Zeitperiode ist das Schrecklichste, was man sich nur denken kann ... dicke schwarze Borken bedecken seinen Körper, unter welchen die stinkende, mißfarbige, blutige Jauche nicht selten tiefe, große Narben hinterlassende Geschwüre erzeugt Besonders abschreckend zeigt sich das Gesicht, es ist wie mit einer schwarzen Maske belegt, zwischen deren Rissen übelriechende Flüssigkeit hervorrinnt Wer nur einmal einen solchen Kranken sah, behält den Eindruck davon sein ganzes Leben hindurch" (*Petzholdt*) Wir können dieses Bild ergänzen, wenn wir die Schilderung vom Besuch eines Pockenspitals in Indien wiederholen (*Herrlich*)*)·

„Schon am Eingang des Pavillons erkannte man das Revier der Schwerkranken· ein eigenartig süßlicher, äußerst penetranter Geruch schlug uns bei der täglichen Visite entgegen Die Säle waren nicht sehr hell, die den Häusern vorgebaute Veranda dämpfte das Licht. Die Patienten lagen auf niedrigen dicht beieinanderstehenden Bettgestellen Alle schweren Formen der Krankheit fanden wir vertreten Die Mehrzahl der Patienten zeigte die volle Entwicklung des Suppurationsstadiums mit konfluierenden Pusteln am ganzen Körper Der Kopf war meist eine einzige Geschwulst, die Nase und Lippen verquollen und verklebt Beim Platzen der starkgefüllten Blasen durchtränkte der Eiter die Unterlage, verschmierte sich auf dem Laken und bildete dicke, gelbliche Borken und Krusten auf der Haut Fühlte man den Puls, so blieben Hautfetzen an den Fingern kleben Nahm man Blut ab, so quoll der Pusteleiter unter der Staubinde hervor. Nicht immer gelang es, durch das bretthарte Ödem der Haut die Vene zu finden. Wie ein Eiterpanzer umspannte diese Pusteldecke den ganzen Körper Waren sekundäre Blutungen aufgetreten dann bildeten diese Hautpartien eine einzige schwarze Masse

Alle Schwerkranken wurden auch durch Schleimhautsymptome gequält Die Zunge war mehr oder weniger gequollen und unförmig und behinderte die Mundatmung Speichel und Eiter flossen aus den Mundwinkeln Die Stimme war heiser und die Sprache lallend und das Schlucken so schmerzhaft, daß von den Kranken jede Nahrungszufuhr und, trotz des quälenden Durstes oft auch die Flüssigkeitsaufnahme verweigert wurde Wir sahen Patienten bei denen in die Tiefe gehende Prozesse der Atemwege eine akut bedrohliche Situation schufen Jammern und Stöhnen erfüllten die Räume Bis zum letzten Atemzug bleibt das Bewußtsein der Kranken erhalten Einigen mußte man die Hände an die Betten binden um sie am Aufreißen

*) Ich danke an dieser Stelle dem Superintendenten des City Fever Hospitals Herrn Dr Thanawala für alle Unterstützung bei Durchführung meiner Arbeiten

der sie peinigenden Geschwüre zu hindern Andere lagen stumpf und starr Sie wehrten nicht mehr den Fliegen, die auf den eiternden Lidern, an der Öffnung von Mund und Nase und in Schwärmen auf den Eiterstellen der Haut saßen Noch war aber Leben in ihnen, und mit einer rührenden Gebärde hoben sie die Hände entgegen und flehten um Hilfe. Unermüdlich war das indische Personal tätig Die jungen indischen Ärzte und Schwestern gaben ihr Bestes. Sie wirkten aber wie verloren inmitten all dieses Elends, dem sie nicht abhelfen konnten

Fast alle Patienten wurden auch von ihren Angehörigen betreut Man ließ *sie zu, wenn sie vakziniert waren* Vater, Mutter, Ehegatten oder ein anderes [illegible]

[illegible] Leiden der Kranken mildern sollten Auch teure Medikamente, die das Hospital nicht stellen konnte, beschafften oft die Verwandten Sie scheuten nicht davor zurück, eine Summe zu opfern, die wohl das Vielfache ihres Monatseinkommens ausmachte Nirgends tritt die soziale Bedeutung des indischen Familienverbandes eindrucksvoller entgegen

Die Fürsorge erschöpfte sich nicht am Lebenden, sie galt auch den Toten Vor dem Mortuari, der Leichenhalle, saßen sie in Scharen, streng nach Konfessionen getrennt. Sie flochten die Tragen und schmückten sie mit Blumen Dann trugen sie ihre Toten in langer Prozession zum Tore hinaus, die Hindus zum Verbrennungsplatz, die Mohammedaner und Christen zu ihren Friedhöfen "

Krankengeschichten

Die obenbeschriebenen schweren Pocken sollen folgend durch die Wiedergabe zweier Krankheitsverläufe illustriert werden Es handelt sich um Auszuge aus Krankenblattern der Heidelberger Epidemie 1958/59

Pat M N, weibl, 26 Jahre alt, ungeimpft, Fieberverlauf siehe Kurve Abb 35 Zur Vorgeschichte 1946 Gelbsucht, 1957 fragliche Lebererkrankung

17 12 1958 Nachm Frösteln, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Erbrechen, Temperatur 38,6, leichte Schluckbeschwerden, diffuse Schmerzen im Rücken, besonders im Kreuzbein

18 12 Status id, Patientin ist etwas somnolent, schwitzt stark, Temperatur bis 40,1

19 12 Noch geringe Rückenschmerzen, Kopfschmerzen Systolikum über allen Ostien, Puls 120, keinerlei Rash, nachm erstes Auftreten von Effloreszenzen, typische Lokalisation, Brust und Bauch nahezu frei. Allgemeinbefinden besser

20 12 Enorme Zunahme des Exanthems, jetzt auch auf Bauch und Oberschenkel, starke Herzschmerzen

21 12 Pat fühlt sich etwas besser, Temperaturabfall auf 38, steigt aber nachmittags *wieder auf 40 an, vorzeitiger Eintritt der Periode, Urinieren spontan nicht mehr* möglich

22 12—23 12 Volle Entwicklung des Bläschenstadiums, zunehmendes Ödem, diffus infiltrierte Partien, besonders im Gesicht, im Mund dichtstehende weißliche Papeln am weichen Gaumen Hämorrhagien, starker Speichelfluß, Schluckbeschwerden so stark daß Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme ungenügend Pat hat starke Schmerzen beim Liegen, spürt im Gesicht und in den Ohren jeden einzelnen Pulsschlag

zum Einsetzen der hämorrhagischen Diathese vergehen im allgemeinen 7—10 Tage. Selten überleben die Patienten den 12 Krankheitstag Die Sterblichkeit ist hoch, man kann sie mit 90 % annehmen

Der konfluierende und der sekundär-hämorrhagische Verlauf haben zum Begriff „schwarze Blattern" geführt „Das Aussehen eines Pockenkranken aus dieser Zeitperiode ist das Schrecklichste, was man sich nur denken kann. ... dicke schwarze Borken bedecken seinen Körper, unter welchen die stinkende, mißfarbige, blutige Jauche nicht selten tiefe, große Narben hinterlassende Geschwüre erzeugt. Besonders abschreckend zeigt sich das Gesicht es ist wie mit einer schwarzen Maske belegt, zwischen deren Rissen übelriechende Flüssigkeit hervorrinnt Wer nur einmal einen solchen Kranken sah, behält den Eindruck davon sein ganzes Leben hindurch" (*Petzholdt*) Wir können dieses Bild ergänzen, wenn wir die Schilderung vom Besuch eines Pockenspitals in Indien wiederholen (*Herrlich*)*)·

„Schon am Eingang des Pavillons erkannte man das Revier der Schwerkranken ein eigenartig süßlicher, äußerst penetranter Geruch schlug uns bei der täglichen Visite entgegen. Die Säle waren nicht sehr hell, die den Häusern vorgebaute Veranda dämpfte das Licht Die Patienten lagen auf niedrigen dicht beieinanderstehenden Bettgestellen Alle schweren Formen der Krankheit fanden wir vertreten Die Mehrzahl der Patienten zeigte die volle Entwicklung des Suppurationsstadiums mit konfluierenden Pusteln am ganzen Körper Der Kopf war meist eine einzige Geschwulst, die Nase und Lippen verquollen und verklebt Beim Platzen der starkgefüllten Blasen durchtränkte der Eiter die Unterlage, verschmierte sich auf dem Laken und bildete dicke, gelbliche Borken und Krusten auf der Haut. Fühlte man den Puls, so blieben Hautfetzen an den Fingern kleben Nahm man Blut ab, so quoll der Pusteleiter unter der Staubinde hervor Nicht immer gelang es durch das bretthartе Ödem der Haut die Vene zu finden Wie ein Eiterpanzer umspannte diese Pusteldecke den ganzen Körper Waren sekundäre Blutungen aufgetreten, dann bildeten diese Hautpartien eine einzige schwarze Masse

Alle Schwerkranken wurden auch durch Schleimhautsymptome gequält Die Zunge war mehr oder weniger gequollen und unförmig und behinderte die Mundatmung Speichel und Eiter flossen aus den Mundwinkeln Die Stimme war heiser und die Sprache lallend und das Schlucken so schmerzhaft, daß von den Kranken jede Nahrungszufuhr und, trotz des quälenden Durstes oft auch die Flüssigkeitsaufnahme verweigert wurde Wir sahen Patienten bei denen in die Tiefe gehende Prozesse der Atemwege eine akut bedrohliche Situation schufen Jammern und Stöhnen erfüllten die Räume Bis zum letzten Atemzug bleibt das Bewußtsein der Kranken *erhalten* Einigen mußte man die Hände an die Betten binden, um sie am Aufreißen

---

*) Ich danke an dieser Stelle dem Superintendenten des City Fever Hospitals Herrn Dr Thanawala für alle Unterstützung bei Durchführung meiner Arbeiten

der sie peinigenden Geschwüre zu hindern Andere lagen stumpf und starr Sie wehrten nicht mehr den Fliegen, die auf den eiternden Lidern, an der Öffnung von Mund und Nase und in Schwärmen auf den Eiterstellen der Haut saßen. Noch war aber Leben in ihnen, und mit einer rührenden Gebärde hoben sie die Hände entgegen und flehten um Hilfe. Unermüdlich war das indische Personal tätig Die jungen indischen Ärzte und Schwestern gaben ihr Bestes Sie wirkten aber wie verloren inmitten all dieses Elends, dem sie nicht abhelfen konnten

Fast alle Patienten wurden auch von ihren Angehörigen betreut Man ließ sie zu, wenn sie vakziniert waren Vater, Mutter, Ehegatten oder ein anderes Mitglied der Familie saßen am Kopfende des Bettes, bewegten unermüdlich den Fächer gegen die Fliegen, bestrichen die entzündete Haut mit Öl, um die Spannung zu vermindern, und verrichteten all die kleinen Dienste, die das Leiden der Kranken mildern sollten Auch teure Medikamente, die das Hospital nicht stellen konnte, beschafften oft die Verwandten Sie scheuten nicht davor zurück, eine Summe zu opfern, die wohl das Vielfache ihres Monatseinkommens ausmachte Nirgends tritt die soziale Bedeutung des indischen Familienverbandes eindrucksvoller entgegen

Die Fürsorge erschöpfte sich nicht am Lebenden, sie galt auch den Toten Vor dem Mortuari, der Leichenhalle, saßen sie in Scharen, streng nach Konfessionen getrennt Sie flochten die Tragen und schmückten sie mit Blumen Dann trugen sie ihre Toten in langer Prozession zum Tore hinaus, die Hindus zum Verbrennungsplatz, die Mohammedaner und Christen zu ihren Friedhöfen *

Krankengeschichten

Die obenbeschriebenen schweren Pocken sollen folgend durch die Wiedergabe zweier Krankheitsverläufe illustriert werden Es handelt sich um Auszüge aus Krankenblättern der Heidelberger Epidemie 1958/59

Pat M N weibl [illegible]

Kreuzbein

18 12 Status id , Patientin ist etwas somnolent, schwitzt stark, Temperatur bis 40,1

19 12 Noch geringe Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Systolikum über allen Ostien, Puls 120, keinerlei Rash, nachm erstes Auftreten von Effloreszenzen, typische Lokalisation, Brust und Bauch nahezu frei, Allgemeinbefinden besser

20 12 Enorme Zunahme des Exanthems, jetzt auch auf Bauch und Oberschenkel, starke Herzschmerzen

21 12 Pat fühlt sich etwas besser, Temperaturabfall auf 38, steigt aber nachmittags wieder auf 40 an, vorzeitiger Eintritt der Periode, Urinieren spontan nicht mehr möglich

22 12 — 23 12 Volle Entwicklung des Bläschenstadiums, zunehmendes Ödem, diffus infiltrierte Partien, besonders im Gesicht, im Mund dichtstehende weißliche Papeln am weichen Gaumen Hämorrhagien starker Speichelfluß, Schluckbeschwerden so stark daß Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme ungenügend Pat hat starke Schmerzen beim Liegen, spürt im Gesicht und in den Ohren jeden einzelnen Pulsschlag

24. 12.—25. 12. Entwicklung der Pusteln. Sie konfluieren im Gesicht, stehen isoliert auf der Brust, sind besonders an den Armen keine eigentlichen Blasen, sondern flache Beete. Gesicht ödematös entstellt.

26. 12.—27. 12. Zunehmende Verschlechterung. Pat. ist dösig, gibt keine Antwort. Zäher Schleim verstopft Nase und Rachen. Gesicht und Brust sind von einem eingedickten serösen Sekret bedeckt, Arme wie von einem Panzer umschlossen und sehr druckempfindlich, Puls 150, Temperatur bleibt hoch.

28. 12.—30. 12. Schwellung im Gesicht läßt etwas nach, zunehmende Verschorfung. Allgemeinbefinden unverändert. Pat. schläft viel.

31. 12. Verschlechterung, Pat. liegt teilnahmslos im Bett, ist aber nachts sehr erregt, bei jedem Umbetten geht die Haut in großen Fetzen ab.

1. 1. 1959. Mundschleimhaut ist gebessert, an der Conjunctiva bulbi des rechten Auges kleines Knötchen, die Konjunktiven sind injiziert, Fieber hoch, Pat. ist deutlich delirant.

3. 1.—4. 1. Temperatur steigt auf 41,5, weiterhin Ablösung großer Hautpartien, darunter blutende Wundflächen. Trotz intensiver symptomatischer Therapie verschlechtert sich der Zustand zusehends, am

5. 1. nachmittags tritt der Tod ein.

Epikrise: konfluierende Variola, angedeuteter Übergang in die „suppressed form", Myokarditis, möglicher Leberschaden als disponierender Faktor.

Pat. A. St., weibl., 71 Jahre alt, angeblich in der Jugend geimpft, Erfolg unsicher, *seit 28. 11. 1958 in der Klinik wegen Leberparenchymschaden.*

17. 12.—20. 12. 1958. Staffelförmiger Fieberanstieg bis 39,5, am 20. 12. knötchenförmiges Exanthem im Gesicht, an den Armen und Beinen, etwas weniger am Stamm. Rachen stark gerötet.

21. 12. Kein Fieberabfall. Allgemeinbefinden leicht gebessert.

22. 12. Weitere Ausdehnung des Exanthems, Übergang in Bläschen, relative Häufung im Gesicht und am Hals, stark befallen die Mundhöhle, weicher Gaumen, Wangenschleimhaut und Gaumenbogen.

23. 12. Vollentwickeltes Bläschenstadium, an den Beinen Beginn von Blutungen in die Effloreszenzen.

24. 12. Die Blutungen werden deutlicher, auch an den freien Hautpartien kleine hämorrhagische Stellen, die dichtstehenden Bläschen sind nur schwach entwickelt.

25. 12. Im Gesicht und am Hals, etwas spärlicher auf der Brust, flache Pusteln, die sehr eng stehen, *aber nicht konfluieren, flächenhafte Blutungen besonders an den* Extremitäten. Zunahme der Schleimhautbeteiligung, seit gestern Absinken des Fiebers und Zunahme der Pulsfrequenz.

26. 12. Zunahme der Somnolenz. Über den hämorrhagischen Stellen hebt sich teilweise die Epidermis ab, darunter sieht man das sezernierende Korium mit petechialen Blutungen.

27. 12. Weitere Verschlechterung. Blutungen in den inneren Organen nicht nachweisbar. Pat. stirbt gegen Morgen.

Epikrise: Sekundär-hämorrhagische Variola, asthenischer Pusteltyp, latente Leberschädigung.

Abschließend wird auszugsweise ein Bericht über die Pockenerkrankung Kaiser Josefs I. wiedergegeben, der von seinem Leibarzt *Franz Höller* verfaßt und von *Wyklicky* übersetzt und kürzlich veröffentlicht wurde. Der Kaiser starb an der Krankheit am 17. 4. 1711. Die Beschreibung gibt sehr plastisch den Ablauf einer schweren konfluierenden Variola wieder.

„7 4 1711 Nachdem der Kaiser bei seiner Mutter gesessen hatte, bekam er leichte Kopfschmerzen, die aber so gering waren, daß er am

8 4 sich davon wieder vollkommen befreit fühlte und eine Jagd unternahm Nach [illegible] größerer Menge gegessenen Speisen zu [illegible] berhaft zu werden und es wurden schon an diesem Abend einige undeutliche Flecken beobachtet Am

10 4 wurden von den Ärzten mehrere auffälligere Flecke an verschiedenen Stellen entdeckt, und da der Harn normal blieb und die Blattern weit und breit herrschten, wurde ein schwerer Verdacht auf Variola geschöpft Am

11 4 bestätigten die vermehrten und über die Hautoberfläche erhabenen Flecke unsere Verdachtsdiagnose Die Schmerzen in der Lendengegend hielten an Am

12 4 waren reichlich Variolae im Gesicht, an der Brust, am Rücken, an Händen und Füßen aufgetreten, die fieberhafte Continua, die bei dieser Aufquellung notwendig ist, hielt an Am

13 4 schritt die Krankheit in gleicher Weise fort, ohne Verschlechterung Man erwartete die Zeit der Blasenbildung Am [illegible] und gerade in dieser Zeit können verschiedene und unvorhergesehene Symptome auftreten, besonders bei einem jugendlichen Mann von 33 Jahren, von feurigem Temperamente, der verschiedenen körperlichen Anstrengungen schon hingegeben war, besonders bei einer derartigen Menge und bei teilweise auch zusammenfließenden Blattern kann eine sichere Prognose für die Zukunft nicht gegeben werden Am

15 4 war die Nacht unruhig, der Puls höher, der Harn weniger gefärbt, der Geist aber völlig ungetrübt, die Kräfte gleichbleibend, die Atmung frei Die Schwellung des Gesichtes und der Teile und auch die einzelnen Variolae wurden kleiner Am

16 4 aber stieg das Fieber an und es setzten Delirien ein Die Zunge zeigte eine enorme Trockenheit, die Stimme war heiser, die Blattern schienen im Wesen unverändert, der Puls war schnell, sehr kräftig, dennoch gleichförmig, der Harn mehr gefärbt der Stuhl aber war schon durch sieben Tage verhalten Es traten Konvulsionen auf Am

[illegible] stärker gefärbt und außerdem trüb Morgens schien der Patient wieder zu sich gekommen zu sein und sprach regelrecht Dann wurde eine größere Zahl von Ärzten herbeigeholt, man sah, daß sich der Patient in höchster Lebensgefahr befinde, es kehrten die Krämpfe wieder und er starb um ½11 Uhr vormittags"

c) *Purpura variolosa (Die primär hämorrhagische Variola)*
(Tafel XXVI–XXVIII)

Diese in der französischen Literatur Variole hémorragique primitive genannte Erkrankung ist die schwerste aller Pockenformen. Auf Grund ihrer andersartigen Symptomatik nimmt sie seit jeher eine Sonderstellung ein

Die Purpura variolosa ist stets ein dramatisches Ereignis Nach älteren Angaben (*Zuelzer*) ist die Inkubationszeit auf 6–8 Tage verkürzt Dann eröffnen die Szene stürmische Initialerscheinungen, wie hohes Fieber, starke Kopf- und Kreuzschmerzen. Letztere sind von ganz ungewöhnlicher Heftigkeit.

Bei einem Teil der Patienten setzt nun ein foudroyanter Verlauf ein (*Variola fulminans*). Nach wenigen Stunden zeigt sich am Rumpf, an den Extremitäten, nicht so stark im Gesicht, eine Scharlachröte der Haut Das Fieber bleibt hoch, es kommen Unruhe und Angstgefühle, verbunden mit anhaltendem Würgen und Erbrechen. In diesem Stadium der Krankheit ist eine klinische Diagnose nicht möglich Ein Frühzeichen der beginnenden hämorrhagischen Diathese sind *subkonjunktivale Blutungen Sie gehen allen anderen Erscheinungen um Stunden voraus (Herrlich)*. Dann beginnen petechiale Blutungen der Haut. Im Gegensatz zur Scharlachröte verschwinden sie auf Fingerdruck nicht Bald bluten die Patienten aus der Nase, aus dem Zahnfleisch, aus Injektionsstellen, aber bevor es noch zu drastischen Symptomen kommt, werden sie komatös und sterben Das Schicksal der Kranken erfüllt sich innerhalb von 24—36 Stunden

Einen etwas langsameren Verlauf hat eine zweite Form der primärhämorrhagischen Pocken, frz *„Variole bronzée"* genannt Hier sehen wir noch die Andeutung eines papulösen Exanthems von dunklem Bronzeton aus dem sich an einzelnen Stellen dann auch noch Bläschen mit blutigem Inhalt entwickeln Daneben gehen die anderen Symptome der hämorrhagischen Diathese stürmisch weiter, aus den Petechien der Haut werden größere Extravasate *Zu den subkonjunktivalen Blutungen gesellt sich ein* hämorrhagisches Ödem der Lidspalten, das sich auf das lockere Gewebe der Umgebung fortsetzt, so daß die Augen von schwarzblauen Ringen umgeben sind Gleichzeitig verstärken sich die hämorrhagischen Infiltrate in der Mund- und Rachenschleimhaut Diffuse Blutungen aus allen Körperöffnungen bleiben nicht aus Der von Anfang an eiweißhaltige Urin wird ebenfalls blutig Sanguinolentes Erbrechen und blutige Diarrhoeen können sich zeigen Bei Schwangeren ist Abortus oder Frühgeburt die Regel Ein schaumiges Sputum kündigt den Beginn eines Lungenödems und das nahende Ende an Die Krankheitsdauer ist selten länger als 4—5 Tage Eine Zusammenstellung von 39 Fällen mit primär-hämorrhagischem Verlauf aus unserer Tabelle 17 und einer Tabelle von *Bras* ergab eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 3,9 Tagen *Die zweite Krankheitswoche hat noch kein Kranker mit echter Purpura erlebt*

Im pathologischen Bild unterscheidet sich die Purpura variolosa zwar hinsichtlich der Intensität, aber nicht im prinzipiellen von den Befunden, die man bei den anderen Verlaufsarten der Variola erhebt (*Bras*). Die hämorrhagische Diathese tritt auch an den inneren Organen in Erscheinung. Es finden sich Petechien oder flächenhafte Ekchymosen. Hämorrhagische Exsudate bilden sich besonders in der Pleurahöhle und im Perikard Massiv sind ferner die Blutungen in dem lockeren Bindegewebe des Mediastinums wie auch des retroperitonealen Raumes Man hat die ungewöhnlich starken Kreuzschmerzen auch mit Blutungen in die Nierenkapseln in Verbindung gebracht. Die alleinige Ursache sind sie sicher nicht, da Kreuzschmerzen auch bei der einfachen Variola schon zu einem Zeitpunkt auftreten, zu dem wir noch keine Blutungen erwarten dürfen. Das Urogenitalsystem ist ferner an der hämorrhagischen Diathese stark beteiligt, sehr selten sind aber Hämorrhagien in der Leber, in der Milz und im Zentralnervensystem.

Wir hatten die Möglichkeit, von 11 Patienten mit Purpura variolosa die Blutbilder zu erhalten (Tabelle 17). Es handelt sich um Kranke aus der Epidemie in Bombay von 1958 Die Werte unterscheiden sich nicht von denen, die wir auch bei den normalen Verläufen der Variola sehen Eine Leukozytose ist meist, eine Lymphozytose regelmäßig vorhanden. Auch die Monozyten waren, mit zwei Ausnahmen, erheblich vermehrt, unregelmäßig dagegen die Zahl der Eosinophilen Blutungs- und Blutgerinnungszeit

Tabelle 17.

Blutwerte bei 11 Patienten mit Purpura variolosa

Pat Nr.	Ery. Mill.	Hb g%	Leukoz ges	Polymorphkernige %	Lymphozyten %	Monozyten %	Eosinophile %	Blutungszeit (Min)	Gerinnungszeit (Min.)
173	3,0	10,5	10800	58	27	9	6	19	7
174	3,3	9,0	10000	30	60	8	2	24	18
175	3,2	9,0	26000	20	50	29	1	25	mehr als 60
176	3,8	11,5	10000	25	52	22	1	12	10
177	4,8	11,0	21000	35	40	24	1	18	10
178	4,15	11,0	9000	27	51	18	4	12	44 Stunden
179	4,1	12,0	15300	23	47	27	3	20	15
180	3,5	13,0	11000	25	55	19	1	—	mehr als 48 Stunden
181	3,6	11,5	16000	22	65	10	3	10	8
182	3,6	11,5	11700	30	54	15	1	16	—
183	4,1	14,0	13000	23	45	30	2	10	25

waren bei allen Patienten verlängert. Die Bestimmung der letzteren erg besonders extreme Werte. Bei den verhältnismäßig wenigen Untersuchu gen, die vorgenommen wurden, konnte man auch eine starke Verringerun der Thrombozytenwerte feststellen (*Riedel*, zitiert bei *Friedemann*).

Über die Ursache der Purpura variolosa wissen wir nicht Bescheid. M hat die Erkrankung mit der Virulenz des Erregers in Zusammenhang gebrac und behauptet, sie werde nur bei schweren Epidemien beobachtet. Bei d Seltenheit des Ereignisses läßt sich diese Behauptung schlecht widerlege In endemischen Pockengebieten, wie z B. in Indien, gibt es in der Tat Jah *mit besonderer Häufung schwerster Verläufe.*

Einige der älteren Autoren (Lit. bei *Friedemann*) sahen das Wesen d Purpura variolosa in einer Mischinfektion mit Bakterien Man fand älte Kokken im Blut. So stellte *Arndt* bei 9 Untersuchungen dreimal Strept kokken und dreimal Pneumokokken fest. Bei unserem eigenen Materi waren unter sechs Kontrollen einmal vergrünende Streptokokken nachwei bar, zweimal wuchsen, wahrscheinlich sekundär, Keime der Alkaligene Gruppe. Es ist möglich, daß der bakteriellen Begleitinfektion eine Bedeutun zukommt, beweisend sind diese meist im agonalen Stadium festgestellte Bakteriämien nicht.

Andere Überlegungen befassen sich mit dem individuellen Faktor, de möglicherweise für das Zustandekommen der Purpura variolosa verantwort lich ist. Eine Agammaglobulinämie ließ sich nicht feststellen Die Elektro phoresekurven bei 4 unserer Patienten waren im wesentlichen normal. Ver schiedene Autoren vermuten allergische Mechanismen und stützen sic auf eine Theorie, die bereits *von Pirquet* aufgestellt hat. Er war der An sicht, die Purpura variolosa komme nur bei Geimpften vor und sei ein allergisch-hypergische Form der Pocken. Die Erfahrung lehrt, daß die nicht zutrifft, da sicher auch Nichtgeimpfte an Purpura erkranken In de Tabelle 18 sind einige Daten aus den Krankenblättern von 23 Patienten de City Fever Hospital Bombay (1958) wiedergegeben Die Mehrzahl der Krank heitsabläufe wurde von uns selbst beobachtet und die Angaben über voraus gegangene Impfungen durch den Nachweis der Impfnarben kontrolliert.

Es ist bemerkenswert, daß von diesen 23 Kranken 13 Impfnarben zeigten Darunter befanden sich zwei Patienten, bei denen die letzte Wiederimpfung nach glaubhafter Angabe 6 Monate bzw 1 Jahr zurücklag Von dem in Ta belle 21 aufgeführten Krankengut des indischen Hospitals waren etwa 20% der Patienten geimpft. Hier hatte es sich also um Variolois gehandelt. Die Zahl von 13 Geimpften unter den oben aufgeführten 23 Purpurafällen über schreitet die zufallsbedingte Abweichung und bestätigt die von *v Pirquet*, aber auch von anderen Autoren gemachte Feststellung der erhöhten Disposi tion Geimpfter

Im Gegensatz zur Variola pustulosa haemorrhagica ist die Purpura vario losa vorzugsweise eine Erkrankung jugendlicher Menschen Die nachfolgende

Aufstellung, die wir durch die Fälle von *Bras* erweiterten, ergibt ein Durchschnittsalter von 26,5 Jahren mit dem höchsten Prozentsatz unter den 20- bis 30jährigen.

0—10	11—15	16—20	21—25	26—30	31—35	36—40	41 u. mehr J
4	—	6	14	14	5	3	3

Zur Kritik dieser Zahlenangabe muß man allerdings einwenden, daß das Durchschnittsalter der Menschen in Ländern, wo die Pocken endemisch sind, die Grenze von 30 Jahren kaum übersteigt. Eine zahlenmäßig nicht zu belegende, persönliche Erfahrung spricht für die auch in der bisherigen Literatur vertretene Auffassung, daß es sich meist um jugendliche Menschen in gutem Allgemeinzustand handelt Eine Geschlechtsdisposition konnten wir nicht nachweisen. Der Anteil der männlichen und weiblichen Patienten war ziemlich gleich. Die besondere Gefährdung der graviden Frau und der Wöchnerin ist ein allgemeines Charakteristikum der Variola und macht sich aus diesem Grunde auch bei dem schweren Verlauf bemerkbar Von den 10 weiblichen Patienten der Tabelle 18 waren 5 zu Beginn ihrer Krankheit gravid Wir dürfen dies als eine Mindestzahl auffassen, da Schamhaftigkeit auf seiten der Befragten wie auch Sprachschwierigkeiten die diesbezüglichen Erhebungen erschwerten So mußte die Befragung oft über zwei Dolmetscher laufen, weil auch das einheimische Personal sich mit den aus verschiedenen Gebieten Indiens stammenden Patienten nicht verständigen konnte

Fassen wir die wesentlichsten Merkmale der primär-hämorrhagischen Variola zusammen Im Vordergrund stehen der stürmische Beginn und die Schwere der Infektion Bei keiner anderen Verlaufsart haben wir im Blut eine so große Virusmenge entdecken können Sie betrug das *Hundertfache* der Zahlen, die wir z B bei Variola discreta fanden (s Tabelle 14) Die Virämie verschwindet nicht nach 2—3 Tagen, sondern hält bei der Purpura variolosa bis zum Tode des Kranken in unverminderter Stärke an Es ist die Intoxikation durch die Überschüttung mit dem Erreger, an welcher der Kranke dann zugrunde geht

Die Ursache für diesen atypischen Verlauf kennen wir nicht Es ist nichts erklärt, wenn wir von einem Wandel in der Organotropie des Erregers sprechen Wir durfen aber annehmen, daß der ungeheuren Vermehrung keine humorale Abwehr entgegengesetzt wird. Das Fehlen der hämagglutinationshemmenden Antikörper (s S 81) könnte in diesem Sinne gedeutet werden Auch wissen wir aus der Klinik der Vakzination, daß gewebliche und humorale Immunität sich in sehr verschiedener Stärke entwickeln können Es wäre also denkbar, daß auf dem Boden einer besonderen Disposition die Fähigkeit zur humoralen Antikorperbildung verlorengegangen ist Reste einer geweblichen Immunität können beim Geimpften die Hautmanifestation verhindern und so das Persistieren der Virämie fördern Wir mussen uns aber

Tabelle 18:

Krankheitsverlauf bei 23 Patienten mit Purpura variolosa (Bombay 1958)

Pat. Nr	Alter u. Geschl.	Impfnarben	Hautröte	Subkonj. Blutung	Petechien	Hämaturie	Allgemeine Blutungen	Papeln	Gravidität	Tod am (Tag)
42	23 w	∅	+	+	überall	?	Injektionsstellen	∅	Mens III grav.	2.
43	28 w	+	∅	+	überall	+	Mund-Nase Vagina	∅		4.
44	25 w	∅	∅	+	wenige a. Leib	?	Mund	ca. 10 Arme		4
76	20 m	∅	+	+	wenige	?	Mund-Nase	∅		?
77	20 w	+	∅	+	Gesicht	+	Mund-Nase	∅	Abort 2. Tag	3
78	26 m	∅	+	+	Rumpf	+	Mund-Nase	wenige		?
80	27 w	∅	∅	+	Beine	+	Mund Nase	∅	Abort 3. Tag	3.
93	25 m	∅	+	+	wenige a. Leib	+	—	—		5
95	18 w	∅	∅	∅	Stamm Extrem	?	Mund-Vagina Inj.stellen	—		?
98	22 w	∅	∅	+	wenige a.Stamm	?	—	4—5 Gesicht	Abort 4. Tag	5.
91	21 m	∅	∅	+	Stamm	∅	Inj.stellen blut.Erbrech.	(+) Gesicht		?
155	28 m	+	∅	+	überall	+	Mund Nase	(+) Ges. Arme		?
173	30 m	+	+	+	überall	+	Mund-Nase Inj.stellen	∅		6
174	25 m	+	∅	+	überall	+	Mund-Nase	(+) Gesicht		7.
175	28 w	+	+	+	Leib	+	Mund-Nase	(+) Beine		7.
176	28 m	+	+	+	Rumpf	+	Mund Nase	(+) Gesicht		5.
177	25 w	+	+	+	Gesicht Rumpf	+	Mund-Nase Vagina	4—5 Gesicht	Abort 2. Tag	6
178	30 m	+	+	+	überall	+	Mund-Nase Inj.stellen	4—5 Gesicht		6.
179	27 m	+	∅	+	Rumpf	+	Mund-Nase	(+) Extrem.		6

Fortsetzung von Tabelle 18

Fall Nr	Alter u. Geschl	Impfnarben	Hautröte	Subkonj Blutung	Petechien	Hämaturie	Allgemeine Blutungen	Papeln	Gravidität	Tod am (Tag)
180	32 m	+	+	+	überall	+	Mund-Nase	3—4 Arme		5.
181	7 w	+	∅	+	überall	+	Mund-Nase	(+) Gesicht		5.
182	20 m	+	∅	+	überall	+	Mund-Nase	(+) Ges. Beine		5
163	28 m	∅	∅	+	überall	+	Mund Nase	(+) Gesicht		7

bewußt sein, daß auch dieser Erklärungsversuch nur eine Hypothese ist Insbesondere wissen wir nicht, ob und auf welche Weise allergische Mechanismen für die Entwicklung einer Purpura variolosa verantwortlich sind

8. Abweichungen vom regulären Verlauf der Variola

Wie schon zur Frage der Disposition und Resistenz ausgeführt, gibt es Abstufungen der individuellen Reaktionslage und demgemäß Variationen des klinischen Bildes Wir haben sie in den vorausgehenden Kapiteln besprochen. Unabhängig davon sind *die* Modifikationen des Krankheitsgeschehens, welche auf einer Immunität beruhen. Soweit diese nicht in der Lage ist, den Erreger primär unschädlich zu machen, beeinflußt sie den Ablauf der Symptome in mannigfacher Weise Dabei können wir im individuellen Krankheitsfall den Grad der noch vorhandenen Immunität nur gefühlsmäßig beurteilen, ist diese doch lediglich ein Faktor in dem gesamten Abwehrpotential, das der menschliche Organismus gegen den Erreger aufbringt

a) *Die Erkrankung des Neugeborenen* (Tafel III-IV)

Im allgemeinen führt die Infektion einer Schwangeren zum Tode der Frucht und zum Abortus Tritt dieses Ereignis ausnahmsweise nicht ein und wird das Kind ausgetragen, so kann es alle Symptome einer in utero durchgemachten Infektion zeigen

Über Embryopathie bei den Pocken ist nichts bekannt Ein Fall von Katarakt eines Neugeborenen, dessen Mutter im dritten Schwangerschaftsmonat eine Variolainfektion überstanden hat wurde publiziert Ein gesund geborenes Kind, das keinerlei Zeichen einer durchgemachten Infektion aufweist, kann sich trotzdem mit dem Virus auseinandergesetzt haben Die Vakzination geht bei solchen Kindern nicht an (*Collier*) Ob es sich allerdings um eine erworbene Immunität handelt ist zweifelhaft, fehlt doch dem

Fetus die Fähigkeit zur Antikörperbildung. Möglicherweise spielt hier auch der Begriff der aktiven Toleranz herein, doch wissen wir über dieses Phänomen noch zu wenig. Das Nichtangehen der Impfung läßt sich auch durch den Gehalt an mütterlichen Antikörpern erklären, die nach durchgemachter Variola quantitativ sicher zahlreicher sind, als wenn die Mutter nur vakziniert worden wäre.

Erfolgt die Infektion der Mutter erst gegen Ende ihrer Schwangerschaft, *so kann das Kind mit allen klinischen Erscheinungen der Krankheit geboren werden. Marsden* und *Greenfield* (zitiert bei *Downie*) errechneten bei dieser intrauterinen Übertragung eine Verkürzung der Inkubationszeit um 2–3 Tage. Sie sahen darin eine Parallele zu den Vorgängen bei der inokulierten Variola.

Wird das Neugeborene erst nach der Geburt infiziert, sei es von der Mutter, sei es von der Umgebung, so hängt sein Schicksal von der Menge der Antikörper ab, welche durch das mütterliche Blut übertragen wurden. Oft ist dieser passiv übernommene Schutz groß genug, um die Infektion zu verhindern oder den Verlauf der Erkrankung sehr zu mildern. Auf Grund von Beobachtungen bei der Vakzination wissen wir, daß diese übertragenen *mütterlichen Antikörper bis über den dritten Lebensmonat hinaus* noch nachweisbar sind. Die Kinder, die innerhalb dieser Lebensperiode an Variola erkranken, kommen meist mit dem Leben davon, während im späteren Alter mit dem Verschwinden des Schutzes die Letalitätszahlen außerordentlich ansteigen. Sie erreichen 50–60 % (Tab. 21).

Der mildere Verlauf der Säuglingsvariola war bereits den früheren Ärzten bekannt (*Sarcone*, ferner Lit. bei *Eimer*). Aber erst die Altersklassenberechnungen von *Kißkalt* und *Stoppenbrink* lieferten exakte Unterlagen. Es zeigte sich, „daß relativ am wenigsten Säuglinge im ersten Lebensmonat an Pocken starben". Im 3. und 4. Lebensvierteljahr war die Sterblichkeit zwei- bis dreimal so hoch als vorher.

Nach eigener Erfahrung zeigt diese frühkindliche Variola ein kaum merkbares Initialstadium. Der humorale Schutz verhindert wohl die Entwicklung toxischer Symptome. Das Exanthem bildet sich beschleunigt aus bei ziemlich gleichzeitiger Reife. Die Pusteln sind typisch lokalisiert, stehen isoliert, sitzen etwas oberflächlich, und die umgebende Haut ist kaum infiltriert. Auffallend ist die Neigung zur Bildung großer Blasen. Die Verschorfung setzt sehr rasch ein, die Krusten fallen früher ab als bei der Variola der Erwachsenen, und die verbleibenden Narben sind weniger tief. Auch die Schleimhautbeteiligung ist sehr gering. Komplikationen sind seltener, wir sahen aber zweimal eine Hodenschwellung (Tafel III).

Die nachfolgende Krankengeschichte betrifft einen Fall aus der Epidemie in Bombay von 1958.

Patient Nr. 152 (männl. 14 Tage alt, *Tafel IV*) wurde am 25. 1. 1958 von einer gesunden Mutter geboren. Diese war gegen Pocken geimpft, zeigte deutlich Erstimpfnarben am Arm und bekam laut glaubhafter Angabe jedes Jahr eine Revakzination. Das Kind war bei der Geburt scheinbar gesund, entwickelte aber am 6. Tag einen

typischen Pockenausschlag vom diskreten Typ Acht Tage später setzte schon die Abschuppung ein Wegen eines Oberschenkelabszesses und einer Verdauungsstörung blieb das Kind bis 26 2 im Hospital, wurde dann geheilt und in gutem Allgemeinzustand entlassen

In den letzten Wochen der Schwangerschaft der Mutter erkrankte deren 5jähriger Sohn an Pocken Er starb drei Stunden vor ihrer Niederkunft

Die bisher in der Literatur berichteten *transplazentaren* Übertragungen der Variola erfolgten durch kranke Mütter Die Übertragung durch eine gesunde Mutter wurde nur sehr selten beobachtet (Ältere Literatur bei *Eimer*, ferner *Bancroft*, 1904, *Lynch*, 1932) Bei einem jüngst publizierten Fall (*Narayana Rao* und Mitarbeiter) hat es sich ebenfalls um das Kind einer gesunden Mutter gehandelt, das drei Tage nach der Geburt an einem milden Pockenausschlag erkrankte Das Variolavirus wurde im Tierversuch am Affen, ferner am Ei nachgewiesen In unserem Fall unterblieb die Laborkontrolle, da im Rahmen der Epidemie und auf Grund des typischen Exanthems an der Diagnose nicht zu zweifeln war Unter Einbeziehung eines Initialstadiums können wir den Beginn der Erkrankung auf den 4 Tag nach der Geburt verlegen Der Übertritt des Virus erfolgte also in den letzten Tagen der Schwangerschaft Zu dieser Zeit muß die Mutter, angesteckt von dem anderen Kind, das Virus aufgenommen und ohne sichtbare eigene Krankheitszeichen an den Fetus weitergegeben haben Damit kommen wir zum Problem der inapparenten Variolainfektion, das später noch ausführlicher behandelt werden soll

Der Mechanismus einer solchen transplazentaren Übertragung ist allerdings schwer zu verstehen. Hatte die Mutter genügend Abwehrstoffe, um die Manifestation der eigenen Krankheit zu verhindern, so müssen diese Antikörper auch auf den kindlichen Organismus übergegangen sein Nach *Collier* zeigt der Titer der hämagglutinationshemmenden Antikörper in 95% eine Übereinstimmung zwischen Mutter und Kind In unserem Fall war aber der passive Schutz offenbar zu gering, um das Haften der Infektion im Fetus zu verhindern.

b) Variolois (Tafel XXXII und XXXIII)

Wir verstehen darunter die Pockenerkrankung eines Organismus, der bereits früher mit dem Variola- oder dem Vakzinevirus Kontakt bekommen hatte Der englische Arzt *Thompson* hat die im 2 Jahrzehnt des vergangenen Jahrhunderts aufflackernden Erkrankungen bei Geimpften als echte Pocken erkannt, die sich gegenüber der Variola lediglich durch kürzere Dauer und gutartigeren Verlauf unterschieden Er bezeichnete sie als Varioloide, ein Begriff, der dann weniger gut bei uns in Variolois abgewandelt wurde Es handelt sich also um die Erkrankung von Menschen, welche entweder die natürliche Infektion, eine Variolation oder eine Vakzination früher durchgemacht hatten, und bei denen der erzielte Schutz von Anfang an ungenügend ausgebildet oder im Laufe der Jahre wieder verlorengegangen war

Variolois gab es auch schon vor der Einführung der Vakzination, nur fiel die Erkrankung als Sonderform nicht auf. Erst das häufigere Vorkommen um 1820, in den Jahren, als der Impfschutz der nach *Edward Jenner* geimpften Bevölkerungsgruppe nachzulassen begann, erkannte man die Variolanatur dieser Seuche.

Die Bezeichnung „Varioloide" hat bis in die heutige Zeit zu Mißverständnissen geführt. Es ist nicht eine „pockenähnliche" Erkrankung, sondern es sind die Pocken selbst, die hier in Erscheinung treten Es handelt sich nicht immer um eine milde Form. Auch ist es falsch, die Erkrankung des Geimpften oder Teilimmunen mit Variola minor, den milden Pocken, in einen Topf zu werfen. Die Verniedlichung, welche dem Begriff „Variolois" anhaftet, *entspricht nicht den Konsequenzen und hat schon oft zur Vernachlässigung* der notwendigen Abwehrmaßnahmen verleitet

Zur Erklärung der Krankheitsvorgänge müssen wir auf die Ausführungen über die Immunität zurückgreifen. Der durch eine vorausgegangene Krankheit oder durch Impfung erreichte Schutz kann teilweise verlorengehen Kommt es zu einem neuen Kontakt mit dem Virus, so bestimmen die entstehenden Wechselwirkungen zwischen Menge und Virulenz der Erreger und dem noch vorhandenen Grad der Immunität, wie auch die jeweilige Reaktionslage des Organismus den individuellen Ablauf der Erkrankung

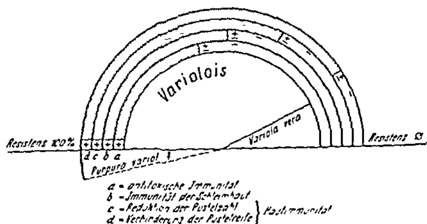


Abb 36 Spektrum der Abwehr bei Variolois

Zum Verständnis der möglichen Variationen wird in Abb 36 ein Spektrum der Abwehr wiedergegeben Wir sind uns dabei bewußt, daß eine derartige Konstruktion immer nur ein Hilfsmittel sein kann, um den Verlauf der Geschehnisse etwas einfacher darzustellen, denn wir wissen über die wahrscheinlich viel komplizierteren Vorgänge der geweblichen und humoralen Abwehr noch viel zu wenig.

Wie bereits ausgeführt, können wir die *Variola- bzw. Vakzineimmunität in verschiedene Faktoren* aufgliedern. Der Schutz richtet sich gegen die Intoxikation und gegen die Virusaussaat über das Blut, gegen die Organmanifestation und gegen die Aktivität des Erregers in der einzelnen Pustel. Im Laufe der Zeit gehen diese Teilfunktionen der Abwehr verloren, und zwar zuerst die antitoxische Immunität und die Abwehr gegen die Virusverbreitung im Blut (Verschwinden der virusneutralisierenden Serumantikörper), dann die Abwehr gegen die Lokalisation in den Schleimhäuten und in der Haut. Zuletzt verschwindet die Fähigkeit, die Vorgänge der Pustelreife zu verhindern.

Man hat mit Recht die Variolois mit der Revakzination verglichen. Die klinische Symptomatik erhält ihre Prägung durch allergische Vorgänge, die sich in der Beschleunigung und in der Überstürzung der Reaktionen bemerkbar machen. Im Gegensatz zur strengen Stadieneinteilung bei der Variola sehen wir, daß die einzelnen Phasen bei der Variolois zeitlich verschoben sind.

Das *Inkubationsstadium* wird von den einzelnen Autoren verschieden angegeben. Die Analogie zur Revakzination brachte *von Pirquet* zu der Auffassung, sie müsse verkürzt sein. Nach *Jochmann* unterscheidet sich dieses Stadium nicht von dem der echten Variola, auch *Friedemann* teilt diese Auffassung. Er bringt aber eine Tabelle von 18 Varioloisfällen, deren Inkubationszeiten er genau berechnete. 14 Patienten erkrankten nach 12 bis 14 Tagen, zwei nach 15 Tagen und je einer nach 5 und 17 Tagen. Eine Inkubationszeit von 16 Tagen fiel *Schmitz* gelegentlich der Epidemie in Thrazien auf. Einige gesicherte Daten vermittelten uns die Pockenvorkommen der letzten Jahre. Während der Epidemie von Glasgow (Diagramm S. 200) lagen bei 16 Kontaktfällen die Inkubationszeiten zwischen 12 und 14 Tagen. Bei einem Fall betrug das Intervall aber 17 Tage. Die Heidelberger Epidemie hat uns ferner zwei einwandfreie Beobachtungen vermittelt (siehe Diagramm Abb. 42), bei einem Kranken waren es 9, bei einem anderen 17 Tage. Bei allen epidemiologischen Überlegungen muß man also an die Möglichkeit einer *verlängerten* wie auch einer *verkürzten Inkubationszeit* denken.

Das *Initialstadium* verläuft bald leicht, bald stürmisch. Letzteres wird dann der Fall sein, wenn die antitoxische Immunität bereits verschwunden ist. Eine schwere Initialphase zeigt alle Symptome, die auch der Variola eigen sind, nämlich hohes Fieber, Kopfschmerzen, Delirien, vor allem die diagnostisch so wichtigen heftigen Kreuzschmerzen und bei Männern auch die Hodenschmerzen. Mit dem Abfall des Fiebers am 4. Tag kann aber die Krankheit beendet sein und ein weiterer Temperaturanstieg ausbleiben (Abb. 37).

Die Erscheinungen der *Eruptionsphase* sind in den möglichen Variationen sehr mannigfaltig. Je nach dem Grad der vorhandenen Abwehr ist die Zahl der auftretenden Effloreszenzen sehr verschieden. Manchmal sind es nur wenige, die man suchen muß. 4–5 Papeln im Gesicht oder an anderer Stelle werden fast regelmäßig übersehen oder mit Akne verwechselt. Ein Hilfsmittel der Diagnostik ist die anfängliche Härte dieser Eruptionen. Es kann

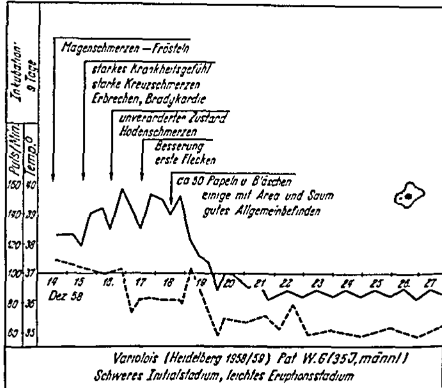
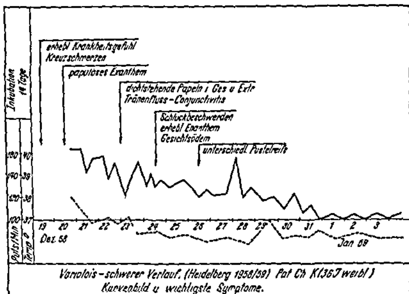


Abb 37

aber auch bei Variolois zu einer dichten Aussaat kommen (Abb 38), die in ihrer Lokalisation dem Hautausschlag der echten Pocken gleicht Am deutlichsten macht sich die noch vorhandene Restimmunität bei der Entwicklung der einzelnen Pockeneffloreszenzen bemerkbar Hin und wieder bleibt diese Entwicklung bereits im Papelstadium stehen und geht dann unmittelbar über in die Phase der Abtrocknung In anderen Fällen wächst beschleunigt ein Bläschen heran, und das Stadium der Reife ist bereits am 5 Tag erreicht Charakteristisch für Variolois sind die *Pustelnachschübe* Zwischen den schon ausgebildeten Blasen erscheinen neue Flecke und Papeln, und so bietet sich schließlich nicht das Bild der gleichmäßigen Reife wie bei der Variola, sondern die verschiedensten Entwicklungsstufen stehen nebeneinander (Tafel XXXII und XXXIII)...

Auch bei sehr dichter Aussaat ... olois d' ... vorgänge und das begleitende Ödem der ... *oten He*, ... *reszenzen* vermißt man jedoch selten Er... der ... h in den Anfangsstadien immer vor... ...ung In dieser Phase ... nli ... Re...



Variolois – schwerer Verlauf. (Heidelberg 1958/59) Pat Ch K (36 J weibl)
Kurvenbild u wichtigste Symptome.

Abb 38

nation Auch eine zentrale Abblassung der Hautröte mit *verstärkter Randzone* ähnlich der Wiederimpflingsarea kann man bei Variolois bemerken, ein Phänomen, auf das bisher noch nicht aufmerksam gemacht wurde (Abb 37)

Gleich den anderen Stadien des Krankheitsverlaufes erfolgt auch die Abtrocknung und Krustenbildung beschleunigt und ist durchschnittlich nach 8 Tagen beendet Die wesentlich dünneren Borken haften oberflächlicher und fallen darum rascher ab als bei der Variola Die zurückbleibenden Narben sind nicht sehr tief Meist sieht man nur bräunlich pigmentierte Stellen, die bald wieder aufhellen Der abortive Verlauf der Eruption und Suppuration bringt es mit sich, daß bei Variolois ein zweiter Fieberanstieg meist fehlt Lediglich bei sehr dichter Aussaat kann die Temperatur für 1–2 Tage einmal ansteigen Eine interessante Erscheinung bei Variolois ist das *„Symptom der Narbe"*. Aufmerksame Patienten beobachten im Laufe der Eruptionsphase eine Rötung der Erstimpfnarben, manchmal verbunden mit einem bohrenden Schmerz Die Narbengegend ist deutlich hyperämisch und infiltriert Bei dichterer Aussaat des Pockenexanthems bleibt die frühere Erstimpfarea dann sichtbar ausgespart Neuere Beobachtungen über dieses Phänomen stammen von *Stéphan* sowie von *Franco* Man kann sich diese Reaktion nur erklären, wenn man annimmt, daß in dem Narbengewebe eine lokale allergische Reaktion vor sich geht

Die *Schleimhautbeteiligung* ist bei Variolois sehr unterschiedlich. Schluckbeschwerden und katarrhalische Erscheinungen fehlen selten, doch steht die geringe Intensität derselben in keinem Verhältnis zu den schweren Prozessen bei der Variola Wir dürfen annehmen, daß bereits mit Beginn der Virämie der Erreger sich auch in den Schleimhäuten lokalisiert, hier in seiner Vermehrung aber ebenfalls gehemmt wird, so daß nur oberflächliche Prozesse resultieren. Sie heilen entsprechend schnell ab und brauchen klinisch kaum aufzufallen. Der *Virusnachweis* ist aber auch beim Varioloiskranken öfters geglückt. Von großer Bedeutung sind die spezifischen Geschwüre, *die sich hin und wieder in den Krypten und Nischen der Tonsillen, in den* Lymphfollikeln der Zunge oder des Rachens verhältnismäßig lange halten Der Varioloispatient ist ja meist in gutem Allgemeinzustand und bleibt nicht zu Hause. Wird seine Krankheit nicht diagnostiziert und er nicht isoliert, kann er weit mehr streuen und den Erreger weiter verbreiten, als es dem Variolakranken möglich ist. Diesen zwingt die Schwere seiner Symptome, auch wenn die Krankheit nicht erkannt wird, frühzeitig zur Bettruhe und damit zur freiwilligen Isolierung. Die Pockeneinschleppung in Heidelberg ist ein lehrreiches Beispiel für die *Überträgerrolle des erscheinungsarmen Varioloispatienten*

Die Variationsbreite der klinischen Erscheinungen bei Variolois reicht vom symptomlosen Zustand bis zum vollentwickelten Pustelbild einer nichtmodifizierten Variola Das Spektrum in Abb 36 ist ein Versuch, die vielen Möglichkeiten anschaulich zu machen Die unterschiedliche Dauer *der einzelnen Immunfaktoren erklärt uns auch, warum bald das eine oder* andere Symptom in den Vordergrund tritt Mit Rücksicht auf die Tatsache, daß auch der Geimpfte durch die Purpura variolosa bedroht ist, haben wir diese unter den schweren Verlaufsformen bereits abgehandelte Krankheit mit in das Schema aufgenommen Auf den hypothetischen Charakter dieses Erklärungsversuches wird aber nochmals aufmerksam gemacht.

Das raschere Verschwinden der humoralen Abwehr bringt es mit sich, daß die Mehrzahl der Infizierten den oben beschriebenen Krankheitsablauf mit stärkerer Initialphase aufweist Die Blutbefunde unterscheiden sich darum nicht wesentlich von denen bei Variola Leukopenie mit nachfolgender Leukozytose sowie Vermehrung der Lymphozyten und lymphoidzelligen Elemente finden sich immer Diese Tatsache ist für die Diagnostik von großer Bedeutung

Ein Krankheitsverlauf aus der Heidelberger Epidemie soll die Klinik der Variolois nochmals illustrieren

Patient W G (männl 35 J) als Kleinkind und in der Schulzeit erst- und wiedergeimpft, 4 Impfnarben vorhanden (Kurvenbild s Abb 37).

14 12 1958 am Tag vorher Magenschmerzen, jetzt Frösteln und Fieber.

15 12 Fieber, sehr starke Kreuzschmerzen starkes Krankheitsgefühl, Erbrechen

16 12 unverändert schweres Krankheitsgefühl, starke Kreuzschmerzen und vor allem sehr unangenehme Hodenschmerzen, psychisch überreizt, schlaflos.

17 12 Besserung des Allgemeinbefindens Hodenschmerzen verschwunden Kreuzschmerzen leichter Erscheinen der ersten Flecken

19 12 · Abfieberung, guter Allgemeinzustand, weitere Zunahme der Effloreszenzen, unterschiedliche Entwicklung, einzelne Pusteln von unregelmäßig begrenzter Area umgeben, die durch zentrale Abblassung in der Mitte einen stark-geröteten Randsaum aufweist,
22 12 · Beginn der Abkrustung, unverändert guter Allgemeinzustand,
23 12 alle Schorfe abgefallen.

c) *Vakzination und Variola* (Tafel XXXI und XXXII)

Wie bereits ausgeführt, ist das im vorstehenden Kapitel gezeichnete Bild der Variolois eine Folge der Auseinandersetzung zwischen dem Erreger und einem teilimmunen Organismus Es muß also zum Beispiel eine Impfung kürzere oder längere Zeit vorausgegangen sein Erfolgt die Impfung erst nach der Ansteckung, so ergeben sich verschiedene Möglichkeiten der gegenseitigen Beeinflussung.

Bei jeder Pockenepidemie werden Kontaktpersonen geimpft, die sich bereits in der Inkubationsphase der Variola befinden Man hat diesem Zusammentreffen von Impfung und Pockenerkrankung seit jeher Beachtung geschenkt. Teils ging man von dem Gedanken aus, jede Chance zu nützen, um noch einen Schutz zu erzielen, andererseits wurden auch Befürchtungen laut, es könnte die Kollision von Impfreaktion und Variolaexanthem eine Verschlimmerung herbeiführen.

Über Beginn und Dauer des Impfschutzes hat man schon seit mehr als 150 Jahren Erfahrungen gesammelt. Es ist hier nicht der Platz, auf die Vakzinationslehre näher einzugehen. Lediglich sei erwähnt, daß sich in der Regel ab dem 7. Tage nach der Impfung eine Vakzineimmunität entwickelt Da wir bei der Variola mit 12–13 Tagen Intervall rechnen können, hat eine frühzeitig ausgeführte Schutzimpfung unter Umständen noch einen günstigen Einfluß Allerdings gibt es individuelle Schwankungen. Eine Vakzineimmunität kann sich verspätet ausbilden oder die Inkubationszeit einer Variola sich auch einmal verkürzen *Pérot* belegt dies durch eine Beobachtung aus der Epidemie von Marseille 1952

Hanna hat 1913 eine wenig bekanntgewordene Studie den zeitlichen Beziehungen zwischen Vakzination und dem Ausbruch einer Variola gewidmet Die Tabelle 19 ist seiner Arbeit entnommen Wir ersehen daraus, daß eine Erstimpfung, die noch bis zum 8 Tag nach der Infektion ausgeführt wird, die Krankheitserscheinungen abschwächen kann. Der Verfasser glaubt an einen positiven Effekt, auch wenn die Impfung wesentlich später zur Ausführung kommt *Friedemann* wendet sich gegen diese Auffassung und bringt kasuistisches Material

Es ist schwierig, einwandfreie Beobachtungen über die gegenseitige Beeinflussung von Vakzination und Variola zu sammeln Sowohl die Erhebungen über Krankheitsbeginn als auch die Feststellungen über Impferfolge bergen eine Fülle von Fehlermöglichkeiten in sich

Das Auftreten von Variola trotz kürzlich vorgenommener, erfolgreicher Vakzination wurde in der Literatur mehrmals mitgeteilt. So berichtete

Tabelle 19:

Einfluß einer Inkubationsimpfung auf den Verlauf der Variola (nach Hanna)

Nr.	Tag der Krankheit und der Impfung																			Schwere d. Krankh.		
	Inkubationszeit											Initialstadium			Eruptionsstadium					leicht	mittel	schwer
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19			
1	V																			Ø	Ø	Ø
2		V																		Ø	Ø	Ø
3		V																		×		
4		V																		×		
5			V																	×		
6				V																×		
7					V															×		
8					V																×	
9						V														×		
10						V															×	
11							V														×	
12							V													×		
13							V														×	
14								V												×		
15								V													×	
16								V													×	
17									V													×
18									V												×	
19											V											×
20												Λ										×
21													Λ									×
22														Λ								×
23														Λ								×
24															Λ							×
25																Λ						×
26																Λ					×	
27																Λ					×	
28																Λ					×	
29																Λ						×
30																	Λ					×

V = *Impfung mit Erfolg* Λ = *Impfung ohne Erfolg*

Marsden (zitiert bei *Downie*) über Patienten mit Variola minor, die *nach* dem Infektionstermin erfolgreich vakziniert worden waren. 89mal trat der Pockenausschlag am 12. Tag, 17mal am 13. Tag, 5mal am 14. Tag und 1mal am 15. Tag nach dem Vakzinationstermin auf. Auch während der Epidemie in Heidelberg 1958/59 erkrankten mehrere Kontaktpersonen trotz kürzlich vorausgegangener, sicher erfolgreicher Impfung. Das Intervall betrug bei drei Fällen 22, 29 und 33 Tage. Der Grad der sich entwickelnden Vakzineimmunität hängt ohne Zweifel von dispositionellen Momenten ab. Schließlich kommt es auch auf die Exposition und die Stärke der Infektionsdosis an, ob ein vorhandener Schutz ausreicht.

Unsere eigenen Beobachtungen sind zahlenmäßig gering. Sie berechtigen zwar nicht zu dem Optimismus von *Hanna*, lassen aber doch erkennen, daß *eine in den ersten Tagen der Inkubation lege artis ausgeführte Schutzimpfung die Erkrankung günstig beeinflussen kann* (Tafel XXXI u. XXXII). Sie verläuft dann unter dem bereits beschriebenen Bild der Variolois. Ist es gelungen, eine Impfung noch in den ersten zwei Tagen nach dem Kontakt vorzunehmen, so kann ohne Zweifel bei einem Teil der Fälle die Erkrankung ganz ausbleiben oder ein abortiver Verlauf entstehen. Auch eine spätere Impfung zeigt noch eine Wirkung. Zweifelhaft wird der Effekt erst ab der Mitte der Inkubationszeit, also ab dem 6. oder 7. Tag. Es laufen dann Vakzine- und Variolainfektion nebeneinander ab. Die von einigen Autoren auf *Grund theoretischer Überlegungen behauptete Verschlimmerung der Krankheit* läßt sich nicht beweisen. Wir haben Patienten gesehen, bei denen sowohl die Impfpustel als auch das Variolaexanthem voll entwickelt waren, und hatten nicht den Eindruck einer ungünstigen Beeinflussung. Es ist allerdings nicht möglich, auf Grund solcher Einzelbeobachtungen ein verbindliches Urteil abzugeben.

Die Impfung während der Inkubationszeit verändert nun nicht nur den variolösen Prozeß im Sinne einer Variolois, auch die *vakzinale Reaktion* erfährt eine *Modifikation*. Die lokalen Impfreaktionen scheinen rascher aufzutreten und erinnern an die beschleunigte Pustelbildung beim Wiederimpfling. Bei ausgeprägterem Variolaexanthem ist das vakzinale Bild dann schwer zu beurteilen. Eigenartig ist das Aufschießen von Papeln innerhalb des Bereiches der Area. Wahrscheinlich führt hier die Hyperämie zu einer bevorzugten Lokalisation des Virus. Auch der Randwall der Vakzinepustel kann mit Variolaeffloreszenzen besetzt sein und täuscht dann eine in Wahrheit nicht vorhandene Prominenz vor.

d) *Variola sine exanthemate*

Schon in den alten Berichten wurde viel diskutiert, ob es eine Variola ohne klinische Erscheinungen gäbe. Der neapolitanische Kinderarzt *Sarcone*, ein sehr gewissenhafter Beobachter, berichtete von einem Fall, wo er durch die erfolglose Impfung die variolöse Natur einer vorausgegangenen leichten Fieberkrankheit bestätigen konnte. Bei jeder Epidemie traten solche Erkrankungen auf, und es war immer schwierig, ihre spezifische Natur zu erkennen. Nach Einführung der Vakzination häuften sich solche Vorkommnisse, und erst in neuerer Zeit ist es gelungen, virologisch wie auch serologisch zu beweisen, daß es sich um echte Variolainfektion handelt.

Ganz allgemein wird die Auffassung vertreten, daß es bei den Pocken gesunde Virusausscheider nicht gibt. Der fließende Übergang zwischen dem Zustand der Gesundheit und den nicht merkbaren Symptomen eines nur sehr leicht an Variolois Erkrankten erübrigt eine Diskussion über dieses Problem. *Der erscheinungsarme Varioloispatient ist eben in der Praxis für eine bestimmte Zeitperiode der „Virusträger"*, wie oben ausgeführt.

Wegen verschiedener Eigenarten in der Symptomatik verdient aber die *Variola sine exanthemate* eine gesonderte Darstellung. Gelegentlich der Epidemie in Vannes (Frankreich 1954) konnten wir bei einem geimpften Patienten, der nur Fieber mit Lungensymptomen, aber keine Hauterkrankung zeigte, am dritten Tage nach Krankheitsbeginn sowohl V- als auch S-Antikörper bei entsprechend hohem Hämagglutinationshemmungstiter nachweisen. Dabei waren die V-Antikörperwerte höher als die S-Werte, was man auch bei der typischen Variolainfektion beobachten kann. An der Zugehörigkeit dieser *Lungenerkrankung* zum Formenkreis der Variolois war damit nicht zu zweifeln.

Leroux und Mitarbeiter haben aus der gleichen Epidemie 25 Fälle zusammengestellt, die 10–12 Tage nach Kontakt mit einem Variolakranken ein akutes febriles Syndrom nach Art einer Pseudogrippe darboten. Die Gesamtheit der Erscheinungen, insbesondere die Kreuzschmerzen, machten es sehr wahrscheinlich, daß es sich um Variola sine exanthemate gehandelt hat. Alle Patienten waren früher geimpft. Neun von diesen Kranken zeigten auch Lungensymptome, und im Röntgenbild wurden Veränderungen gefunden, die an die Bilder der atypischen Viruspneumonien erinnerten. Diese Lungenveränderungen waren im Röntgenbild zwar ausgeprägt, bei einem Teil der Patienten aber stumm, d. h. ohne klinische Symptome. Bei einigen bestanden aber deutliche Atembeschwerden mit Schmerzen auf der Brust und trockenem Husten.

Über *fieberhafte Zustände* ohne Lungenkomplikation und ohne Hauterscheinungen berichtet ferner *Flandin*. Aus dem negativen Resultat der nachfolgenden Vakzination schließt der Autor auf die variolöse Natur der Erkrankung. *Bauge* teilt eine Beobachtung aus Nordvietnam mit. Er konnte auf Grund der typischen Blutbilder solche Erkrankungen im Rahmen einer Epidemie als echte Pocken diagnostizieren.

Es ist verständlich, daß man gegen eine allzu großzügige Deutung derartiger febriler und pulmonaler Verläufe Bedenken anmelden muß und nur diejenigen als spezifisch gelten lassen darf, bei denen das virologische und serologische Untersuchungsergebnis die Diagnose erhärtet. Auch das Diagramm von Heidelberg weist drei Fälle auf, bei denen erst der Virusbefund die Spezifität der Erkrankung klarstellte. Wahrscheinlich werden wir bei jeder Epidemie solche erscheinungsarmen Verläufe bei Geimpften antreffen. Ihre *epidemiologische Bedeutung* braucht nicht eigens hervorgehoben zu werden.

e) Die Variola inoculata

In der Literatur des 18. Jahrhunderts nimmt die Inokulation der Pocken einen breiten Raum ein. Sie wurde als *Variolation* zum Zwecke der Impfung geübt und ist als prophylaktische Maßnahme jetzt nur mehr von historischem Interesse. Zwischen 1830–1840 wurde sie in den europäischen Ländern verboten. In Westafrika fanden wir aber noch Eingeborenenstämme, die bei

Ausbruchen von Pocken die Variolation anwandten, um ihre noch gesunden Kinder zu schützen. Die verschiedenen Bezeichnungen für die dabei erzielten Reaktionsformen ließen erkennen, daß es sich um ein altes Erfahrungsgut handelt.

Die *Technik der Inokulation* ist verhältnismäßig einfach Man macht seichte Schnitte oder Stiche, meist in der Haut des Oberarmes, und reibt das Impfmaterial ein oder appliziert es auf eine durch Zugpflaster erzeugte wunde Hautstelle

Empfängliche Personen konnen sich nun bei irgendeiner Gelegenheit, z. B. bei der Pflege von Pockenkranken, über das Hautorgan mit dem Erreger infizieren und dann die Symptome einer Variola inoculata entwickeln Eine kurze Beschreibung des Krankheitsbildes erscheint darum angebracht

Obwohl man früher Tausende inokulierte, und sich ein umfangreiches Schrifttum damit befaßte, sind die Angaben über die Klinik recht dürftig (*Friedemann*). Man hatte eben nur an dem Erfolg ein Interesse und beachtete die Symptomatik nicht weiter. Soweit die Schilderungen eine Zeichnung des Krankheitsbildes erlauben, war der Ablauf der Variolation dem unserer heutigen Vakzination sehr ähnlich Nach einer Inkubationszeit von ca 3 Tagen erscheint an der infizierten Hautstelle eine Rötung Bis zum 6 Tag wachst ein Bläschen heran, dessen Inhalt sich wie bei der Vakzine trübt. Die lokalen Reaktionen, wie Rötung und Schwellung der Haut, sind aber in der Folgezeit weitaus stärker, als es bei der Vakzination der Fall ist Sehr rasch vergrößern sich die Lymphdrüsen, und es ist ein Charakteristikum des Variolaerregers, daß er von der Impfstelle in die umgebenden Hautpartien eindringt Ein dichter Kranz von Nebenpocken reift darum gleichzeitig mit den Inokulationspusteln heran In dieser Zeit ist auch das Allgemeinbefinden sehr gestört Fieber, Kopfschmerz, evtl Erbrechen stellen sich ein. Es ist bemerkenswert, daß auch das Leitsymptom der naturlichen Pocken, nämlich der starke Kreuzschmerz, das Befinden der Kranken beeinträchtigt Gegen den 10. Tag kommt es dann in der Regel zum Fieberabfall und zur Besserung des Allgemeinzustandes Damit kann die Infektion beendet sein Bei einem Teil der Patienten tritt aber anschließend ein generalisiertes Pustelexanthem auf Die Zahl der Pusteln ist aber meist gering, die einzelne Blase sitzt oberflächlich und hinterläßt keine Narben. Selten steigt die Temperatur in dieser zweiten Phase nochmals an

Ohne Zweifel ist die Symptomatik der Variola inoculata wesentlich milder als der Ablauf der natürlichen Pocken Erfahrene Inokulatoren, wie *Dimsdale* und *Gatti* (zit bei Friedemann) sahen bei vielen Tausenden von Inokulationen keinen Todesfall Der Infektionsweg uber das Hautorgan hemmt die Ausbreitung des Erregers Von der Inokulationsstelle läuft die Infektion zwar noch bis zum RES und regt die Antikorperbildung an Eine stärkere Vermehrung und Ausschuttung in das Blut kann dort aber offenbar nicht mehr stattfinden

Variola minor

(Tafel XXIX bis XXXI)

Milde Pockenepidemien mit niedrigen Todeszahlen sind seit den ältesten Zeiten bekannt und wurden oft beschrieben. Aber erst um die Jahrhundertwende erhob sich die Frage, ob es sich bei diesen gutartigen Verläufen um eine Erkrankung sui generis handle. Eine umfangreiche Literatur befaßte sich mit dem Problem, und *Jorge* erstattete 1924 dem Völkerbund einen [illegible] und Mittel- [illegible] den Namen [illegible] -pox, *Paravariola und Alastrim* bekannt wurden Letztere Bezeichnung hat sich allgemein eingebürgert Man versteht in Südamerika darunter etwas, das wie Zunder brennt, drückt also die leichte Übertragbarkeit der Krankheit damit aus Die ganze Gruppe der milden Pocken wird unter dem Begriff *Variola minor* oder *Alastrim* zusammengefaßt

Man ist heute der Ansicht, daß es sich hier um eine zur Pockengruppe gehörige *selbständige Krankheitseinheit* handelt. Zu dieser Auffassung kam man zuerst auf Grund epidemiologischer Beobachtungen Variola minor unterscheidet sich von Variola major durch die niedrige Todesrate. Es werden im Durchschnitt 1,5% angegeben Man hat viel darüber diskutiert, ob es sich nicht einfach um eine milde Form von Variola major handle, die jederzeit wieder in die schwere Form zurückschlagen könne. Es hat sich aber gezeigt, daß Alastrimepidemien ihren Charakter beibehalten.

Die Beurteilung der Situation ist schwierig in Ländern, die von beiden Infektionen heimgesucht werden So berichten Afrika und Südamerika immer wieder von Mischepidemien Bei dem gleichzeitigen Vorkommen von leichten und schweren Verläufen konnte man im Zweifel sein, ob es sich nicht nur um die Variation des Erscheinungsbildes derselben Krankheit handle. Zuverlässige Erhebungen während der letzten Epidemien in England und in der Schweiz haben aber dann doch gezeigt daß Variola minor neben Variola major vorkommen kann und eine Umwandlung von der einen in die andere Infektion nicht beobachtet wird.

Große Alastrimepidemien sind 1910 im Kongo, 1911 in Brasilien (250 000 Fälle), 1913 in Australien, 1920–24 in den Vereinigten Staaten und 1921 in Jamaika aufgetreten 1923 war eine Epidemie auf den Azoren mit 15 000 Erkrankungen und nur 10 Todesfällen Nach dem zweiten Weltkrieg war 1952 ein umschriebener Ausbruch (150 Erkrankungen ohne Todesfall) in England und 1953 traten Alastrimfälle in Holland auf (Literatur bei *Dinger*)

Auf die Methodik der *virologischen Differenzierung* zwischen Alastrim und Variola sind wir bereits eingegangen Die nur epidemiologisch gestützte Auffassung von der Selbständigkeit der beiden Variolaformen fand ihre Bestätigung durch das Labor. *Dinger* und *Helbert* konnten konstante Unterschiede in der Vermehrungsintensität des Virus und in den Absterberaten der Eier feststellen Auch im klinischen Bild glaubte man verwertbare Differenzen zu sehen, doch sind die diesbezüglichen Möglichkeiten noch sehr beschränkt und *erlauben es im individuellen Falle nicht, eine klinische Diagnose zu stellen*

Klinische Erfahrungen uber Variola minor verdanken wir besonders holländischen Autoren Zuletzt hat *Blomhert* darüber publiziert Die Inkubationszeit ist sehr variabel Es werden Intervalle bis zu 21 Tagen angegeben, ein Häufigkeitsgipfel scheint um den 14 –15 Tag zu liegen. Die Initialphase zeigt plötzlichen Anstieg der Temperatur und die auch bei der Variola major bekannten Symptome, wie Kopf- und Kreuzschmerzen Doch sind schwere toxische Bilder nicht typisch fur Alastrim Auch fehlt stets der initiale Rash, der bei den schweren Pocken doch selten vermißt wird

Die zweite Phase der Krankheit verläuft meist ohne Fieber. Das Exanthem erscheint zwischen dem 2 und 5 Tag Es hat im allgemeinen dieselbe Lokalisation wie bei Variola major, bevorzugt Gesicht und die distalen Abschnitte der Extremitäten, doch gibt es auch Ausnahmen von dieser Regel Bei spärlichem Befall kann man einen Lokalisationstyp schwer erkennen Manchmal ist die Aussaat an den Beinen proximal dichter als distal, und hin und wieder kann auch der Rumpf stärker besetzt sein Wie bei der Variola major sind Fußsohlen und Handinnenflächen ebenfalls betroffen, auch an den Augenlidern können Effloreszenzen vorkommen ohne besondere Komplikationen zu verursachen

Die *Alastrimpustel sitzt auf* und nicht, wie die echte Variolapustel, *in der Haut* Sie ist oberflächlicher, hat wohl auch eine gerötete Randzone jedoch nicht das begleitende Hautödem, das bei Variola major nie fehlt Aus diesem Grunde sind auch die Gesichtszüge nicht so stark entstellt Ein primärer Pockennabel bei der Blase fehlt Mit der Pustelreife, die etwas beschleunigter eintritt, färbt sich der Inhalt weißlich, was besonders auf der farbigen Haut dann deutlich zu erkennen ist (Tafel XXX) Das Stadium der Abtrocknung setzt jedenfalls rascher ein, und am Ende der 2. Woche ist die Rekonvaleszenz im allgemeinen schon sehr weit fortgeschritten Die dünnen Krusten fallen leicht ab, und die zurückbleibenden Narben verschwinden oft nach einiger Zeit

Das histopathologische Bild der Variola minor wurde von *Torres* sehr eingehend beschrieben Es bestehen keine prinzipiellen Unterschiede gegenüber den Zellveränderungen bei Variola major Die ballonierende Degeneration ist seltener und die Beteiligung der unteren Schichten der Epidermis geringer Typischer für Alastrim sei die retikulierende Kolliquation mit der Bildung kleiner Vakuolen in der oberen Zellschicht Wie schon im virologi-

Variola minor

(Tafel XXIX bis XXXI)

Milde Pockenepidemien mit niedrigen Todeszahlen sind seit den ältesten Zeiten bekannt und wurden oft beschrieben. Aber erst um die Jahrhundertwende erhob sich die Frage, ob es sich bei diesen gutartigen Verläufen um eine Erkrankung sui generis handle. Eine umfangreiche Literatur befaßte sich mit dem Problem, und *Jorge* erstattete 1924 dem Völkerbund einen eingehenden Bericht (Lit. bei *Paschen*). Man stellte in Afrika, Süd- und Mittelamerika Herde von milden Pockenerkrankungen fest, die unter den Namen *Amaas, White-pox, Kaffir-pox, Milk-pox, Samoa-pox, Sanaga-pox, Paravariola und Alastrim* bekannt wurden Letztere Bezeichnung hat sich allgemein eingebürgert Man versteht in Südamerika darunter etwas, das wie Zunder brennt, drückt also die leichte Übertragbarkeit der Krankheit damit aus Die ganze Gruppe der milden Pocken wird unter dem Begriff *Variola minor* oder *Alastrim* zusammengefaßt

Man ist heute der Ansicht, daß es sich hier um eine zur Pockengruppe gehörige *selbständige Krankheitseinheit* handelt. Zu dieser Auffassung kam man zuerst auf Grund epidemiologischer Beobachtungen. Variola minor unterscheidet sich von Variola major durch die niedrige Todesrate. Es werden im Durchschnitt 1,5% angegeben Man hat viel darüber diskutiert, ob es sich nicht einfach um eine milde Form von Variola major handle, die jederzeit wieder in die schwere Form zurückschlagen könne Es hat sich aber gezeigt, daß Alastrimepidemien ihren Charakter beibehalten.

Die Beurteilung der Situation ist schwierig in Ländern, die von beiden Infektionen heimgesucht werden So berichten Afrika und Südamerika immer wieder von Mischepidemien Bei dem gleichzeitigen Vorkommen von leichten und schweren Verläufen konnte man im Zweifel sein, ob es sich nicht nur um die Variation des Erscheinungsbildes derselben Krankheit handle. Zuverlässige Erhebungen während der letzten Epidemien in England und in der Schweiz haben aber dann doch gezeigt, daß Variola minor neben Variola major vorkommen kann und eine Umwandlung von der einen in die andere Infektion nicht beobachtet wird.

Große Alastrimepidemien sind 1910 im Kongo, 1911 in Brasilien (250000 Fälle), 1913 in Australien, 1920–24 in den Vereinigten Staaten und 1921 in Jamaika aufgetreten 1923 war eine Epidemie auf den Azoren mit 15000 Erkrankungen und nur 10 Todesfällen. Nach dem zweiten Weltkrieg war *1952 ein umschriebener Ausbruch (150 Erkrankungen ohne Todesfall)* in England und 1953 traten Alastrimfälle in Holland auf (Literatur bei *Dinger*.)

Auf die Methodik der *virologischen Differenzierung* zwischen Alastrim und Variola sind wir bereits eingegangen Die nur epidemiologisch gestützte Auffassung von der Selbständigkeit der beiden Variolaformen fand ihre Bestätigung durch das Labor. *Dinger* und *Helbert* konnten konstante Unterschiede in der Vermehrungsintensität des Virus und in den Absterberaten der Eier feststellen Auch im klinischen Bild glaubte man verwertbare Differenzen zu sehen, doch sind die diesbezüglichen Möglichkeiten noch sehr beschränkt und *erlauben es im individuellen Falle nicht, eine klinische Diagnose zu stellen.*

Klinische Erfahrungen uber Variola minor verdanken wir besonders holländischen Autoren Zuletzt hat *Blomhert* darüber publiziert Die Inkubationszeit ist sehr variabel Es werden Intervalle bis zu 21 Tagen angegeben, ein Häufigkeitsgipfel scheint um den 14 –15 Tag zu liegen Die Initialphase zeigt plötzlichen Anstieg der Temperatur und die auch bei der Variola major bekannten Symptome, wie Kopf- und Kreuzschmerzen Doch sind schwere toxische Bilder nicht typisch für Alastrim. Auch fehlt stets der initiale Rash, der bei den schweren Pocken doch selten vermißt wird.

Die zweite Phase der Krankheit verläuft meist ohne Fieber Das Exanthem erscheint zwischen dem 2 und 5 Tag Es hat im allgemeinen dieselbe Lokalisation wie bei Variola major, bevorzugt Gesicht und die distalen Abschnitte der Extremitäten, doch gibt es auch Ausnahmen von dieser Regel Bei spärlichem Befall kann man einen Lokalisationstyp schwer erkennen Manchmal ist die Aussaat an den Beinen proximal dichter als distal, und hin und wieder kann auch der Rumpf stärker besetzt sein. Wie bei der Variola major sind Fußsohlen und Handinnenflächen ebenfalls betroffen; auch an den Augenlidern können Effloreszenzen vorkommen, ohne besondere Komplikationen zu verursachen.

Die *Alastrimpustel sitzt auf* und nicht, wie die echte Variolapustel *in der Haut* Sie ist oberflächlicher, hat wohl auch eine gerotete Randzone, jedoch nicht das begleitende Hautödem, das bei Variola major nie fehlt Aus diesem Grunde sind auch die Gesichtszüge nicht so stark entstellt Ein primärer Pockennabel bei der Blase fehlt Mit der Pustelreife, die etwas beschleunigter eintritt, färbt sich der Inhalt weißlich, was besonders auf der farbigen Haut dann deutlich zu erkennen ist (Tafel XXX) Das Stadium der Abtrocknung setzt jedenfalls rascher ein, und am Ende der 2 Woche ist die Rekonvaleszenz im allgemeinen schon sehr weit fortgeschritten Die dünnen Krusten fallen leicht ab, und die zurückbleibenden Narben verschwinden oft nach einiger Zeit

Das histopathologische Bild der Variola minor wurde von *Torres* sehr eingehend beschrieben Es bestehen keine prinzipiellen Unterschiede gegenüber den Zellveränderungen bei Variola major Die ballonierende Degeneration ist seltener und die Beteiligung der unteren Schichten der Epidermis geringer Typischer für Alastrim sei die retikulierende Kolliquation mit der Bildung kleiner Vakuolen in der oberen Zellschicht Wie schon im virologi-

schen Abschnitt erwähnt, konnten die von *Torres* beschriebenen Alastrim-Einschlußkörperchen von späteren Untersuchern nicht bestätigt werden.

Im klinischen Verlauf ist die Beteiligung der Schleimhäute nicht so dramatisch wie bei Variola major. Veränderungen in den oberen Atemwegen wie auch sekundäre Bronchopneumonien fehlen jedoch selten.

Das rote wie auch das weiße Blutbild zeigen bei Variola minor dieselben Formelemente wie bei Variola major. Es werden Leukozytose, Lymphozytose wie auch leichte Monozytose beobachtet (*Zatti* und Mitarbeiter, *Blomhert, de Jong*). Die sonstigen Organbefunde bei Variola minor unterscheiden sich ebenfalls nicht von denen der schweren Pocken.

Aus allen bisherigen Veröffentlichungen über Variola minor ist die Schwierigkeit ersichtlich, das klinische Bild einigermaßen zuverlässig abzugrenzen. Man kann sich des Eindruckes nicht erwehren, daß zwischen mildem Verlauf von Variola major, Variolois und Variola minor nicht immer klar unterschieden wurde. Sehen wir von Ausnahmen ab, so kann man feststellen, daß im durchschnittlichen Verlauf von Variola minor der milde Charakter erst während des Eruptionsstadiums auffällt und die klinische Diagnose erst dann möglich ist, wenn die epidemiologische Erfahrung den entsprechenden Rückhalt bietet.

Diagnose der Variola

1. Die Erkennung am Krankenbett

)as typische Krankheitsbild der Variola ist sehr leicht zu erkennen wierig für die Diagnose sind das Anfangsstadium und der atypische Verf.

Das Initialstadium

n der Regel plötzlicher Beginn, hohes Fieber, toxischer Zustand, Benommenheit, s hoch *Leitsymptom* Kreuzschmerzen *Laborwerte* kurz dauernde Leukopenie, in Leukozytose, Lymphozytose, Blutsenkung mittlere Werte

ferentialdiagnose

.eptospirose Beginn ebenfalls plötzlich, schwerer Zustand, hohes Fieber, Gliederchmerzen Leitsymptom sind Wadenschmerzen *Laborwerte* Leukozytose, Blutenkung hoch. Bei meningealem Verlauf starke Kopfschmerzen, ferner konjunktivale :rscheinungen, evtl beginnender Ikterus

;rippe. Katarrhalische Symptome im Vordergrund, erscheinen bei der Variola twas später *Laborwerte* Leukopenie, mittlere Senkungswerte

Meningitis — Enzephalitis Je nach Ätiologie sind die meningealen Symptome von Anfang an sehr stark In den ersten Stunden kann aber eine Abgrenzung gegenüber len allgemeinen Symptomen der Variola unmöglich sein *Laborwerte* sind nicht ypisch

Typhöse Erkrankungen Sie haben einen langsamen Fieberanstieg, der Allgemeinustand ist anfangs gut, zu Beginn oft Bronchitis, Bradykardie *Laborwerte* anhalende Leukopenie

Anfallkrankheiten (Malaria — Rückfallfieber) Bei der Ersterkrankung hohes Fieer, Schüttelfrost, Schweißausbruch Toxisches Bild nur bei schwersten Verläufen *Laborwerte* Leukopenie

Pappatacifieber — Denguefieber Plötzlicher Beginn, ebenfalls durch Fieber, Kopfund Gliederschmerzen charakterisiert Dei Denguefieber sind letztere besonders stark in den Kniegelenken Die Konjunktiven sind meist injiziert, auch Schleimhautsymptome mit Rachenröte können auftreten Bei beiden Infektionen besteht eine angdauernde Bradykardie *Laborwerte* Leukopenie mit relativer Lympho- und Monozytose

Das initiale Exanthem

Erscheint während des Initialstadiums, ist roseolaartig, polymorph und flüchtig oder techial auf erythematösem Grund

fferentialdiagnose

Masern Temperatur steigt langsam fällt am 2 Tag ab um mit dem Exanthem wieder anzusteigen *Koplik*sche Flecken auf der Wangenschleimhaut zeigen sich nur in den ersten Tagen Das Exanthem ist kleinfleckig, oft papulös Von Anfang an bestehen katarrhalische Erscheinungen *Blutbild* Leukopenie hält länger an, Eosinophile fehlen

Scharlach Verläuft zur Zeit so mild, daß Verwechslung kaum möglich. Hämorrhagischer Scharlach kann ein Bild zeigen, das von der Purpura variolosa nicht unterschieden werden kann Schenkeldreieck und Achselregionen sind aber hier bevorzugt. Das Fieber ist beim Scharlach wenig typisch, Schleimhautveränderungen auf den Tonsillen bestehen etwas früher als bei den Pocken. *Laborwerte.* Polynukleose, frühzeitig Eosinophilie

Meningokokkensepsis (*Waterhouse-Friderichsen*-Syndrom) Plötzliches hohes Fieber, Schüttelfrost, Hautblutungen von Purpura variolosa nicht zu trennen *Laborwerte.* Leukozytose, Lymphozytenwerte unverändert, Thrombopenie — Purpura anderer Ursache (bei Morbus Werlhof, chemisch-toxisch oder allergisch) kann vorübergehend der Purpura variolosa gleichen Fieber und Verlauf tragen zur Klärung bei

c) Das Eruptionsstadium bei Variola vera

Fieberabfall, bei mittelschwerem und schwerem Verlauf wieder Fieberanstieg Typischer schubweiser Beginn, Entwicklung von der Macula zur Papel, zum Bläschen (5 Tag), zur Pustel (6—8 Tag), Papel sehr hart, tief in der Haut. Pockennabel der Pustel nicht immer
teiligung von Mun
den Extremitäten.
Lymphozyten, der lymphoiden Zellen und Plasmazellen, Sekundärinfektionen

Differentialdiagnose.

Varizellen Typische Lokalisation am Rumpf und im Gesicht, geringer an den Extremitäten, seltener in der Vola manus oder Planta pedis, im Gegensatz zu den Pocken. Bläschen entstehen rasch aus der Macula innerhalb eines Tages, kein papulöses Zwischenstadium, klarer Inhalt, buntes Exanthembild, da verschiedene Entwicklungsstadien nebeneinander Die Diagnose ist gesichert, wenn man nur ein Bläschen entdeckt, das oberflächlich wie ein Wassertropfen auf der Haut sitzt. Hin und wieder roter Hof, kein Hautödem — Verlauf bei Kindern leicht, bei Erwachsenen schwerer Bei Varizellen kennt man kein Initialstadium

unterscheiden sein

Masern Können ein kleinfleckiges, papulöses Exanthem zeigen, das aber ziemlich gleichzeitig im Gesicht und am Rumpf beginnt und kein schubweises Weiterwandern zeigt Die oben angeführten katarrhalischen Erscheinungen sind das wichtigste Unterscheidungsmerkmal

Typhus abdominalis Kann in der 2 Krankheitswoche Roseolen haben, welche der Macula der Pocken gleichen Sie sind aber immer sehr vereinzelt und meist am Rumpf lokalisiert

Vakzine werden die Diagnose klären

d) *Variolois*

Meist heftige Initialphase, leichtes Eruptionsstadium, typische Lokalisation bei dichter Aussaat, nicht erkennbarer Lokalisationstyp bei spärlichen Pusteln, Effloreszenzen zeigen verschiedene Entwicklungsstadien, heftige Kreuzschmerzen wie bei Variola

Differentialdiagnose

Varizellen. Unterscheidung oft sehr schwierig, Fehlen des Initialstadiums, Lokalisation des Exanthems und Morphologie der Bläschen (siehe oben) sind bei der Diagnose genau zu werten

Akne Wichtigste Fehldiagnose bei Variolois, wenn nur wenige Papeln auftreten Fehlen der Initialphase, längere Dauer des „Papelstadiums" bei der Akne und die geringere Härte der Effloreszenzen gegenüber Variolois helfen bei der Diagnose Auch die Lokalisation ist unterschiedlich Die Akne tritt nicht nur im Gesicht, sondern auch am Schultergürtel und auf der Brust auf

Impetigo contagiosa, Herpes generalisatus Keine Initialphase, Blasen sind oberflächlicher, einkammerig, ferner entzündliche Röte geringer

2. Die epidemiologischen Daten

Es bedarf keiner weiteren Erörterung, daß den epidemiologischen Erhebungen neben der Klinik eine entscheidende Bedeutung für die Stellung der Diagnose zukommt Wo hatte der Patient *Kontakt mit Variolakranken?* Manchmal liegen die Verhältnisse sehr einfach er kam von einer Reise aus den Tropen zurück Die endemischen Pockenherde der Welt wurden bereits erwähnt, es handelt sich im wesentlichen um den indischen Subkontinent und um Zentralafrika Unabhängig von den großen Perioden in der Seuchenbewegung gibt es in diesen Gebieten immer Zentren der Infektion und verhältnismäßig freie Zonen Im Gegensatz zu Afrika, wo die Stammes- und Ländergrenzen den Verkehr behindern, bringt aber die enorme Fluktuation der Bevölkerung in Indien jeden Pockenherd rasch zur Weiterverbreitung, und so stirbt auch in den gut durchgeimpften Großstädten die Krankheit nicht aus Auch der Vergnügungsreisende, der nur den Touristenwegen folgt, hat darum in Indien eine reelle Chance, mit Pockenkranken in Berührung zu kommen

Weitaus geringer ist die Kontaktmöglichkeit in anderen Ländern Asiens, wenn auch die Seuchenberichte der WHO jedes Jahr den einen oder anderen Ausbruch melden Das gleiche gilt für die Länder Südamerikas, wo lediglich Kolumbien und Ekuador durch eine gewisse Häufung hervorstechen. Die Gefahr der Ansteckung in den großen Städten dieser Staaten, wo seit Jahren kein Pockenfall bekanntgeworden ist, muß aber als minimal bezeichnet werden

Hat der Patient keine derartige Reise hinter sich, muß man nach anderen Möglichkeiten des Kontaktes fahnden An die Bedeutung symptomarmer Varioloiskranker sei nochmals erinnert Ferner ist an *indirekten Kontakt* zu denken. Angetrocknetes Virus kann viele Monate auf Wasche oder auf anderen leblosen Vektoren infektiös bleiben

3. Die Laborkontrollen

Fassen wir die im virologischen Abschnitt bereits dargestellten Nachweismöglichkeiten nochmals zusammen, so ergibt sich das in Tabelle 20 aufgezeichnete Schema. Man versucht, das Virus oder die spezifischen Antikörper

Tabelle 20:

Labortests bei Variola und Variolois und die dafür notwendige Zeit

(in Ergänzung einer Aufstellung von *Downie*)

Stadien der Variola	Material	Virusnachweis				serolog. Nachweis	
		Mikroskop	Elektronen-Mikroskop	Ei-Membran Gewebekultur	Kanin.-kornea	Antigen durch KBR	Antikörper
Initialphase	Blut			±	—	±	—
Makulo-papulöses Stadium	Blut			=	—	±	±
	Gewebssaft (Ausstrich)	—	—	—	—	±	
Bläschen-Stadium	Blut						±
	Bl.-Inhalt (Ausstrich)	—	—	—	—	—	
Pustel-Stadium	Blut						±
	P.-Inhalt (Ausstrich)	—	—	—	—	—	
Krusten-Stadium	Blut						—
	Kruste			—	—	—	
später	Blut						—
Zeitaufwand		etwa 30 Min.	etwa 3 Std.	etwa 2-3 Tage	etwa 3 Tage	etwa 24 Std.	etwa 24 Std.

nachzuweisen. Diese Labormethoden setzen je nach Art der Untersuchung spezielle Einrichtungen und immer entsprechende Kenntnisse voraus. Mit Eihaut- und Gewebekultur wie auch serologisch wird in den meisten Untersuchungsstellen gearbeitet, und das keineswegs unbedingt notwendige Elektronenmikroskop ist schon an verschiedenen Plätzen einer Benützung zugänglich. Jeder Fachbakteriologe wird aber bestätigen, daß er die Zuverlässigkeit einer bakteriologischen Kontrolle nicht garantieren kann, wenn sie nicht zum routinemäßigen, immer wiederkehrenden Untersuchungsgang seiner Labors gehört. Um so verwunderlicher wäre es, würde er nun bei der Pockendiagnose diese Zuverlässigkeit bejahen. Sicher wird die Mehrzahl aller Laboratorien in der Lage sein, nach mehreren Versuchen schließlich zum richtigen Ergebnis zu kommen. Es geht aber wertvolle Zeit dabei verloren. Soweit die Publikationen und die persönliche Erfahrung ein Urteil erlauben,

wurde bisher selten im *ersten* Untersuchungsgang die klinische Verdachtsdiagnose bestätigt Die weitere Kontrolle benötigt aber Zeit, was noch mehr Kontaktmöglichkeiten schafft und vielleicht Menschenleben kostet Auch wird in dieser Verdachtsperiode der Ernst der Situation den Beteiligten noch nicht bewußt, was sich auf die Abwehrmaßnahmen ohne Zweifel ungünstig auswirkt Solange eine Pockengefahr in der Welt besteht, ist darum die Einrichtung von Untersuchungsstellen wohl für jedes Land eine Notwendigkeit Für die Zuverlässigkeit der Labordiagnostik ist es ferner von enormer Wichtigkeit, daß das *Untersuchungsmaterial in geeigneter Weise und zum richtigen Zeitpunkt* entnommen wird Von Art und Menge des Materials hängt es ab, welche bzw. wieviel der angegebenen Labormethoden durchgeführt werden können

Man kann Blut, Rachenabstrich oder Rachenspülwasser, Papel-Reizserum, Bläschen- und Pustelinhalt sowie Krusten gewinnen, und der Untersuchungsstelle dann zur weiteren Verarbeitung zuleiten Bringt man das Material für den Virusnachweis sofort in ein Temperaturmilieu von –60° C, z B mit Hilfe von Trockeneis, ist das Resultat sicherlich am besten Am Krankenbett ist ein derartiges Verfahren selten möglich und für den beabsichtigten Zweck auch nicht nötig Eine Ausnahme machen Blutserum und Rachenspülwasser, in denen das Virus rasch zugrunde geht, wenn es nicht in der Kälte konserviert oder sofort in ein Kulturmedium gebracht wird Die anderen Materialien kann man trocknen und erreicht dadurch eine relativ lange Haltbarkeit

26 Pustelabstriche, die wir im Januar 1958 in Indien anfertigten, waren nach einer achtwöchigen Lagerung bei Zimmertemperatur bis 30° C sämtlich noch stark positiv *MacCallum* und *McDonald* wiesen das Virus nach 84tägiger Lagerung bei 20–25° C im Ausstrich noch nach Um eine gute Ausbeute zu erhalten, kann man die Gläser dick bestreichen, muß sie dann aber im Schatten mehrere Stunden lufttrocknen lassen Versuchsweise wurde ein Objektträger 3 Stunden an die Sonne gelegt, wobei die Temperatur 20° nicht überschritt Der Titerabfall gegenüber der Kontrolle betrug das Zehnfache

Sobald die Objektträger sicher trocken sind, legt man sie mit der Schichtseite aufeinander, gibt aber einen kleinen Streifen Filtrierpapier dazwischen Die Kanten umklebt man mit Leukoplast und verschließt auf diese Weise den ganzen infektiösen Bezirk Weniger zweckmäßig ist es, Bläscheninhalt in Kapillaren aufzusaugen Man muß sie an beiden Enden abschmelzen, und die Lagerfähigkeit ist nicht sehr groß

Stehen viele Bläschen zur Materialentnahme zur Verfügung, und dauert der Postweg zum Labor nur einige Stunden, kann der übliche Diphtherietupfer verwendet werden Man soll ihn aber mit dem Bläscheninhalt gut vollsaugen lassen, damit beim Prozeß der Wiedergewinnung nicht eine zu große Verdunnung entsteht

Auch in den Krusten läßt sich das Variolavirus nachweisen Im Stadium der Exsikkation sind diese verhältnismäßig leicht zu sammeln Zu beachten ist, daß frisch abgegangene Krusten auf ihrer Unterseite noch sehr feucht sind und nachgetrocknet werden müssen.

Der Trocknungsprozeß des Untersuchungsmaterials wird beschleunigt, wenn man Phosphorpentoxyd in das Versandgefäß gibt In der Praxis steht es wohl selten zur Verfügung Jede Berührung des Materials mit dem Pulver ist zu vermeiden, da sonst beim weiteren Untersuchungsgang das Virus geschädigt wird

Für die serologischen Kontrollen werden 3–5 ccm Blut benötigt Es muß *in sterilen Gefäßen aufgefangen werden. Für längeren Transport wird das* Serum allein verschickt. Eine Kühlhaltung ist wünschenswert, aber nicht unbedingt notwendig. Um Bakterienwachstum zu verhindern, kann man ein Desinfektionsmittel, z B Merthiolat, zusetzen, welches die serologische Reaktion nicht stört Die Menge des Zusatzes soll man aber angeben

Für den Versand der Materialien sind die bei den bakteriologischen Untersuchungsanstalten üblichen Blech- und Holzgefäße zu verwenden und außen entsprechend zu kennzeichnen.

Von den in Tabelle 20 angeführten Kontrollen ist der Nachweis der *Elementarkorperchen im Lichtmikroskop* die einfachste und schnellste Methode Sie sind bei guter Technik aber nur für den Geübten leicht erkennbar Eine gewisse Zahl von Elementarkörperchen ist ferner notwendig, so daß sich fur diesen Nachweis am besten das papulo-vesikulöse Stadium der Variola eignet In dieser Phase sind sie in dem noch klaren Bläscheninhalt am zahlreichsten vorhanden Bei der Papel ritzt man die Oberfläche an und verwendet den austretenden Gewebesaft Man kann auch einen Tropfen Aqua dest. auftragen und einige Minuten einwirken lassen

Ein Schnellverfahren ist ferner die Feststellung der Quadervíren im Elektronenmikroskop. Auch hier soll ein virusreiches und von Gewebsdetritus und Zellen freies Ausgangsmaterial zur Verfügung stehen, eine Forderung, die bestimmt nicht immer erfüllt werden kann. Die elektronenmikroskopische Darstellung bietet den Vorteil, daß man differentialdiagnostisch eine Varizelleninfektion unter Umständen ausschließen kann.

Die klassische Methode fur den Nachweis des Variolavirus ist der *Paul*sche [illegible] Kennt- [illegible] md, [illegible] ist den Kulturverfahren sicher nicht uberlegen, und das Ergebnis läßt länger auf sich warten, da die histologische Kontrolle immer angeschlossen werden muß

Die Methode der Wahl ist die *Kultur im bebrüteten Hühnerei* Nach Beimpfung der Chorioallantoismembran entwickeln sich die Variolaherde schon nach 48 Stunden, werden aber nach 72 Stunden noch typischer Sie erlauben zu diesem Zeitpunkt auf Grund ihres morphologischen Bildes

eine Unterscheidung von der Vakzine. Der Geübte kann sie auch von Herpeseffloreszenzen trennen. Man wird zur Sicherung eine histologische Kontrolle anschließen und versuchen, die Einschlußkörperchen nachzuweisen. Dies nimmt bei Anwendung eines Gefrierschnittes weitere 24 Stunden, sonst 2–3 Tage in Anspruch. Eine andere Methode ist die Verwendung der geernteten Eihaut als Antigen für die Komplementbindungsreaktion (KBR) Sie ist frühestens nach 24 Stunden ablesbar, verzögert also die Entscheidung nochmals um einen Tag. Oft muß das Antigen noch angereichert werden. Der Variolaerreger vermehrt sich in der ersten Passage meist nicht so stark, daß eine einfache Membranverreibung genügend Antigen für eine positive KBR enthält

Eine zunehmende Bedeutung bekommt die Züchtung des Variolavirus in der *Gewebekultur*. Bei geeigneter Zellart und Animpfdosis (siehe S 84) ist der typische zytopathogene Effekt bereits nach 24–72 Stunden zu erkennen Für die Diagnose kann man noch einen Untersuchungsgang anschließen, z B die Elektronenmikroskopie, den Hühnerembryo, einen Neutralisationstest oder eine KBR Zwischen Variola und Varizellen war bisher nur eine ungefähre Trennung möglich, da bei Varizellen eine Virusvermehrung erst nach 6–7 Tagen zu bemerken ist Falls die bisherigen Versuchsergebnisse bestätigt werden, haben wir die Möglichkeit, allein auf Grund des zytopathogenen Effektes in der Gewebekultur die Varioladiagnose schon nach einer relativ sehr kurzen Zeit zu sichern

Zu erwähnen sind schließlich die Methoden, Variolavirus beim *Versuchstier* nachzuweisen Die diesbezüglichen Möglichkeiten sind sehr gering Das Virus geht zwar auf der Kaninchenkornea an, von einer anderen Applikationsart kann man aber in der Regel keinen Erfolg erwarten. Lediglich beim Affen haftet das Virus Die Variolation nimmt aber eine Zeitspanne von mindestens 5 Tagen in Anspruch Eine weitere diagnostische Möglichkeit eröffnen jüngste Untersuchungen über die Züchtung des Variolavirus in der *infantilen Maus* (*Mayr* und *Herrlich*) Das Virus läßt sich aus originärem Material intrazerebral und intraperitoneal in 1–3 Tage alten Mäusen regelmäßig herauszüchten

Für die serologische Bestimmung von Antikörpern kommen der Neutralisationstest, die Komplementbindungsreaktion, der Hämagglutinations-Hemmtest (HAHT) und die Präzipitationsreaktion (PR) in Frage. Man wird einen Titeranstieg nicht vor dem 4.–5. Krankheitstag erwarten dürfen Zuerst erscheinen die neutralisierenden und hämagglutinationshemmenden Antikörper Es folgen die präzipitierenden und komplementbindenden Antikörper Bei der Beurteilung der Titer ist eine vorausgegangene Vakzination zu berücksichtigen Im allgemeinen liegen die Titer im HAHT nach Revakzination mit 1 8 bis 1 32 viel niedriger als die Anfangstiter bei der Variola Läßt sich bei der PR und KBR bereits ein Titer nachweisen, ist der Verdacht auf Variola gegeben, da bei einer Vakzineinfektion diese Antikörper in der Regel fehlen

4. Weitere Möglichkeiten des Nachweises

Die von *Tièche* 1913 (zit bei *Friedemann*) angegebene diagnostische Methode ist zu Unrecht etwas in Vergessenheit geraten. Sie beruht auf dem von *v. Pirquet* entdeckten Phänomen der vakzinalen *Frühreaktion*. Wiederholt man bei einer Person in kurzen Abständen die Pockenschutzimpfung, so erzeugt man eine gegen das Vakzinevirus gerichtete allergische Reaktionslage Jede kutane Zufuhr des Antigens wird nach wenigen Stunden mit einer Rötung und Schwellung der Impfstelle beantwortet, die in kurzer Zeit dann wieder verschwindet. Diese Allergie richtet sich nicht nur gegen das Vakzine-, sondern auch gegen das Variolavirus Man kann dieses Phänomen nicht nur bei wiederholt geimpften Personen erzeugen. Es tritt, wenn auch in schwächerem Ausmaße, bei jedem Patienten in Erscheinung, der über eine ausreichende Vakzine- und Pockenimmunität verfügt

Zur Ausführung der Probe von *Tièche* gewinnt man Pustelinhalt von einem verdächtigen Pockenfall und erhitzt das Material auf ca. 60 ° C, um das Virus und Begleitkeime abzutöten. Dann legt man zwei Impfschnitte an, wie bei der Pockenschutzimpfung, reibt das Material ein und wartet die Reaktion ab *Tièche* konnte während der Pockenepidemie in der Schweiz 1921 die Zuverlässigkeit seiner Methode beweisen. Eine allgemeine Verbreitung konnte sie deshalb nicht gewinnen, da nicht immer eine geeignete und auch willige Versuchsperson zur Verfügung steht, und die Ablesung der Reaktion eine gewisse Übung erfordert.

Eine Möglichkeit, die Methode von *Tièche* auf das *Versuchstier* zu übertragen, hat *Gins* angegeben Er sah einen Erfolg auf der Haut immunisierter Meerschweinchen bei subkutaner Injektion und empfahl diesen Test zur Unterstützung einer klinischen Diagnose

5. Die Wertung der einzelnen Befunde

Wie ausgeführt, ist die Erkennung der Krankheit nicht nur eine Aufgabe der Klinik Auch Virologie und Serologie sind daran beteiligt, und nicht zuletzt sind es epidemiologische Überlegungen, welche dann das Bild abrunden Nicht immer werden die einzelnen Faktoren übereinstimmen, und man ist dann gezwungen, die jeweiligen *Untersuchungsergebnisse* hinsichtlich des *Wertes ihrer Aussage* miteinander zu vergleichen

Wir dürfen annehmen, daß die früheste Verdachtsdiagnose nicht vor dem 6. Krankheitstage gestellt werden kann Nur im Rahmen einer Epidemie mag es gelingen, bereits das *Initialstadium zu erfassen In pockenfreien* Zeiten ist dies aber nicht möglich Erst das papulöse Exanthem kann Veranlassung geben, an Variola zu denken

Nun wird man die *epidemiologischen Daten* prüfen Vom Zeitpunkt des Verlassens eines Pockengebietes oder des Kontaktes mit einem Pockenkranken bis zum Beginn der Krankheit müssen etwa 12 Tage verstrichen sein

wobei wir eine Variationsbreite dieser Inkubationszeit von 8-18 Tagen einkalkulieren dürfen. Eine frühere oder spätere Kontaktmöglichkeit macht die Diagnose unwahrscheinlich Auch ein Aufenthalt in pockenfreien überseeischen Gebieten (siehe Epidemiologie) muß zur Vorsicht mahnen

Bejahen wir die Möglichkeit einer Infektion, so ist es zweckmäßig den *Impfschutz* des Patienten zu überprüfen Davon hängt es ab, ob mit einer Variola vera oder mit der modifizierten Form einer Variolois zu rechnen ist *Die Angaben der Patienten uber vollzogene Impfungen sind durchweg unzuverlässig.* Ein Impfzeugnis oder ein internationaler Impfpaß besagen wenig, Scheinimpfungen kommen häufiger vor, als man glaubt Sie sind an gewissen Plätzen sogar die Regel Die betreffenden Ärzte sind den interessierten Kreisen bekannt, man schickt einen Boten mit Personalien und dem Honorar und erhält den gestempelten Ausweis zurück Es wird einer Gesundheitsbehörde schwerfallen, diesen Leuten das Handwerk zu legen Bei der Beurteilung der Zertifikate soll man sich aber der Möglichkeit einer Nichtimpfung bewußt sein, auch wenn der Patient es nicht sofort zugibt Nicht verwertbar sind ferner die häufig gemachten Angaben über „zahlreiche" Kriegsimpfungen Dabei hat es sich meist um Typhus- oder Fleckfieberimpfungen gehandelt Allein die Erstimpfnarbe kann als Beweis einer vollzogenen Pockenschutz-Erstimpfung gelten. Manchmal hinterläßt auch die Wiederimpfung ihre Spuren Man findet die Impfnarben am rechten oder linken Oberarm, hin und wieder auch an anderen Körperstellen, am Oberschenkel, unter dem Schulterblatt oder auf der Brust Im indischen und malaischen Raum wird die Impfung meist auf der Innenseite des Vorderarmes vollzogen. Nicht immer wissen die Patienten über das Vorhandensein von Impfnarben Bescheid Man muß also danach suchen Die einzige Ausnahme, wo eine Narbe nicht beweisend wäre sind die Zeichen von Pseudoimpfungen, die man bei älteren Leuten aus dem östlichen Europa vielleicht noch sieht Man hat dort angeblich auch Krotonöl eingeritzt, das ebenfalls Narben hinterläßt, um eine Impfung vorzutäuschen (*Kißkalt*) Ferner darf man BCG-Narben nicht mißdeuten Sie sind jetzt bei Jugendlichen häufiger vorhanden Schließlich kommen auch runde Brandnarben bei Eingeborenen in Afrika und Asien vor, welche kunstlich gesetzt sind, um Krankheiten zu vertreiben

Bei vorhandener Erstimpfnarbe kann man bei einem jugendlichen Patienten erwarten, daß eine eventuelle Variolaerkrankung in mehr oder weniger modifizierter Form abläuft Wurde erst kürzlich eine echte Wiederimpfung durchgeführt, spricht dies nicht von vornherein gegen die Möglichkeit einer Pockenerkrankung, da jeder Impfschutz durch die Menge und Virulenz des Erregers durchbrochen werden kann

Die nächste Überlegung am Krankenbett gilt der *jungsten Vorgeschichte* bestand vor einigen Tagen Fieber, hatte der Patient Kreuzschmerzen? Letztere sind pathognomonisch und für die Diagnose entsprechend zu werten Eine heftige Initialphase paßt zur Variola wie auch zur Variolois, aber

nicht zu Varizellen. Das Exanthem beurteilen wir nach Aussehen und Lokalisation. Ein klassisches Bild des pustulösen Ausschlages mit einheitlicher Reife wird man nur beim Ungeimpften erwarten dürfen Ging eine Impfung voraus, muß man versuchen, in den unklaren Erscheinungen einer Variolois die Leitsymptome zu erkennen Damit tritt die Schwierigkeit auf, die Abgrenzung gegenuber anderen Hautkrankheiten zu finden Wie schon im vorigen Kapitel ausgeführt, ist differentialdiagnostisch die Feststellung eines einzigen zarten Bläschens wichtig und spricht für Varizellen, auch wenn alle anderen Effloreszenzen eine sehr unterschiedliche Morphologie aufweisen *Ausgesprochene Papeln gehören aber nicht dazu, und sind sie* hart und liegen wie eingemauert in der Haut, gewinnt die Diagnose Variola oder Variolois an Boden Die Pockenpustel mit dem Pockennabel wird zu Unrecht immer wieder als Kriterium hervorgehoben und begegnet uns in allen Lehrbüchern Sie ist nur eine Teilerscheinung innerhalb der Phase der Pustelbildung und nicht immer vorhanden Vor allem bei dem spärlicheren Exanthem einer Variolois vermissen wir den Pockennabel sehr oft *Wichtiger als die Morphologie der Pockenblase ist die Lokalisation des Ausschlages* Bei geringer Aussaat können wir nicht viel erkennen, immerhin macht alleiniger Befall von Brust und Rücken eine Variola sehr unwahrscheinlich Kommt es aber zu einer typischen Lokalisation im Gesicht, an den distalen Enden der Extremitäten, evtl an Handflächen und Fußsohlen, so wird allein schon dieses klinische Bild in Verbindung mit der Epidemiologie keinen Zweifel an der Natur der Erkrankung aufkommen lassen

Liegen die Verhältnisse in dieser Weise klar, *kann der positive virologische und serologische Befund die klinische Diagnose nur erhärten, der negative Befund sie aber nicht umstoßen. Klinik und Epidemiologie entscheiden in erster Linie* Etwas anderes ist es, wenn hier noch Unklarheiten bestehen Im Idealfall bestätigt der Schnellbericht eines Labors noch am gleichen Tage den Verdacht durch die Feststellung der Elementarkörperchen im Lichtmikroskop oder der Quaderviren im elektronenmikroskopischen Bild. Kann man dann eine Vakzineinfektion ausschließen, so wäre die Diagnose „Pocken" gesichert Versagt aber die virologische Diagnostik, z B. weil das entnommene Material ungeeignet war, vermag die Serologie manchmal noch weiterzuhelfen Ein positiver HAH-Titer ist beim Ungeimpften immer, beim Geimpften aber nur bedingt beweisend Steigt bei letzterem der Titerwert im HAHT auf 1 64, so spricht dies fur Variolainfektion, wenn die Erstimpfung schon längere Zeit zurückliegt Im allgemeinen erreicht der Titer auch nach der Wiederimpfung nicht diese Höhe

Nur sehr selten wird die Klärung eines Verdachtsfalles so schnell möglich sein. Meist benötigt das Labor noch weitere Zeit, um die Kulturverfahren durchzuführen Hier hat der Eihauttest ohne Zweifel die größere Zuverlässigkeit, da er auch bei geringer Animpfmenge brauchbar ist und die Unterscheidung von Vakzine und Variola erlaubt Eine gleiche Zuverlässigkeit verspricht in Zukunft auch die Züchtung in der Gewebekultur

Klinischer Befund und Laborergebnis können in Widerspruch zueinander stehen Ein negativer Labortest besagt nichts, dies wurde schon erwähnt. Der Kliniker wird dann nach seinem Ermessen entscheiden und je nach den Umständen lieber die Verdachtsdiagnose aufrechterhalten, als die Verantwortung für die Ausbreitung der Infektion übernehmen Die weitere Beobachtung, wie auch die Wiederholung von Kontrollen, bringen dann bald eine Klärung. Ist der Patient in der Zwischenzeit genesen, ohne die Symptome einer Variola weiter zu entwickeln, so kann es sich um eine abortive Form *gehandelt haben. Auf die Ausführungen über Variola sine exanthemate* wird verwiesen Die grundsätzlichen Überlegungen über zu treffende Seuchenmaßnahmen wurden hier keine Änderung erfahren

Schwierig wird die Situation, wenn der Patient beim späten Eintreffen eines *positiven Laborbefundes* bereits die *Symptomatik einer anderen Krankheit bietet,* wenn z B aus den Papeln ein Herpes oder ein Masernausschlag entstand oder die typhöse Natur eines makulösen Exanthems gesichert wurde Es ist verständlich, wenn der Kliniker dann dazu neigt, eine Fehldiagnose des Labors zu vermuten Auch wenn sein Glaube an dessen Zuverlässigkeit sehr gering ist, wird er gezwungen sein, die Konsequenzen zu ziehen und die notwendigen Maßnahmen zu treffen.

Bei einer derartigen Diskrepanz zwischen klinischem Bild und virologischem Befund wird in der Regel ein Irrtum des Labors vorliegen Es kann sich aber auch um einen erscheinungsfreien Varioloiskranken gehandelt haben, der gleichzeitig oder interkurrent noch eine andere Infektion entwickelte Die ältere Literatur bringt Beispiele über solche Kombinationen In einem derartigen Fall kann der Nachweis oder das Fehlen eines nachfolgenden Antikörperanstieges die Situation klären

Das Zusammentreffen von Vakzination und Variola bei Kontaktpersonen wurde schon behandelt Vakzinationsfieber und Initialstadium einer Variola sine exanthemate sind klinisch nicht zu unterscheiden Bei einem Heidelberger Fall war uns eine spätere Diagnose möglich Es konnte auf der Eimembran sowohl Variola als auch Vakzine nachgewiesen werden

Die *Vakzination* bietet noch eine Möglichkeit, nachträglich einen Zweifelsfall zu klären Führt man bei einem ungeimpften Patienten nach Ablauf einer fraglichen Variolaerkrankung eine Impfung durch, wird diese nicht angehen, wenn es sich um eine echte Variola gehandelt hat Im anderen Fall entsteht eine Erstimpfreaktion Geringer ist der Beweiswert der nachträglichen Vakzination bei vorausgegangener fraglicher Variolois Zeigt sich eine beschleunigte Pustelreaktion, so darf man an der Diagnose „Variolois" zweifeln, doch spricht sie nicht unbedingt dagegen. Fur die rasche Entscheidung bei der akuten Erkrankung hat die Vakzination keine Bedeutung Man wird sich auch scheuen, einen fiebernden Patienten noch durch das Trauma einer Impfung zu gefährden

In der Praxis kommt es nun nicht selten vor, daß der Hausarzt oder der zugezogene Amtsarzt sich nicht auf die Hilfe eines Labors stützen kann. Er wird vielleicht am Samstag oder am Vorabend eines Feiertages zu einem Patienten mit einem sehr verdächtigen Exanthem gerufen. Er kann mit seiner Entscheidung nicht 2—3 Tage warten. Hier ist es von Nutzen, er versichert sich der Hilfe der Kollegen, die für die evtl. Differentialdiagnose zuständig sind. Das ist für die Varizellen der Pädiater und für Hautkrankheiten der Dermatologe. Bleibt auch dann noch die Situation unklar, wird man bei gegebenem epidemiologischem Zusammenhang verpflichtet sein, die gesetzlich vorgeschriebene Meldung zu erstatten und die entsprechenden Maßnahmen durchzuführen.

Nachfolgend werden zwei Beispiele derartiger Zweifelsfälle aus der eigenen Praxis berichtet.

1. Vierzehnjähriges Mädchen erkrankt bei den Eltern in Niederbayern an Fieber

Gleichartige Erkrankungen sind in der Umgebung nicht aufgetreten. Die Patientin war erstgeimpft. Impfnarben am rechten Oberarm nachweisbar.

Dermatitis vacciniforme Kaposi erörtert.

2. In den Vororten von Bombay brach während der Monate Januar bis April 1958

Ausschlag

gewesen sein. Der Patient hat Erstimpfnarben, gibt im übrigen an, daß jedes Jahr eine Revakzination durchgeführt wurde.

bei, daß in den gehobenen indischen Kreisen die Kinder zu Hause unterrichtet werden, den üblichen Kinderkrankheiten nicht ausgesetzt sind und diese vielfach erst im Erwachsenenalter erwerben.

Die Prognose

Eine Vielzahl von Faktoren bestimmt das Schicksal des Variolakranken Die voranstehenden Kapitel geben bereits Hinweise über die Prognose bei den verschiedenen Krankheitsformen. Seit jeher hat man neben der Disposition des Patienten auch den Genius epidemicus dafür verantwortlich gemacht. Wie schon früher erörtert, ist allen Viren der Pockengruppe eine große Plastizität eigen, und aus den experimentellen Erfahrungen bei fortgesetzten Passagen wissen wir, daß plötzliche *Virulenzsteigerungen* vorkommen können. Es ist darum möglich, daß auch im Rahmen einer Pockenepidemie die Eigenschaften des Variolavirus sich ändern und der Erreger „bösartiger" wird.

Zur Untersuchung dieser Frage hat *Schmitz* die Sterblichkeitszahlen der 1943/44 in Thrazien ausgebrochenen Pockenepidemie für die einzelnen Monate berechnet

Monat	Zahl der Erkrankungen	davon gestorben	= Letalität
Juni/Juli 1943	34	5	14,7 ± 6,1%
August	179	34	19,0 ± 2,9%
September	65	14	21,5 ± 5,1%
Oktober	27	6	22,2 ± 8,0%
November 1943/Januar 1944	17	4	23,6 ± 10,3%

Die Letalität aller Monate zusammen beträgt 19,56 ± 2,1% Von diesem Mittelwert weicht kein Monatswert mehr ab, als sein mittlerer Fehler beträgt Nach dieser Tabelle hat sich die Letalität während der Seuche nicht gesteigert Trotzdem muß die Frage, ob eine Virulenzsteigerung im Verlaufe einer Epidemie möglich ist, offen bleiben Bei jedem Seuchenausbruch wirken Einflüsse mit, die man nicht überblicken kann Die Zahl der möglichen Fehlbeobachtungen ist darum groß.

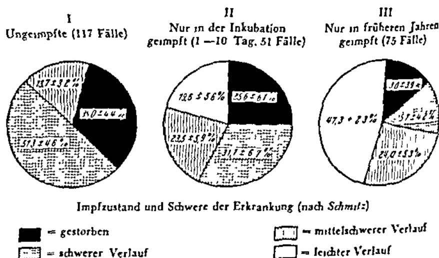
Die Prognose bei der Variola hängt im wesentlichen vom *Immunitätszustand* des Patienten ab Daneben spielen latente Krankheitszustände, welche die Widerstandskraft schwächen, sowie Komplikationen eine Rolle Wollen wir die Immunitätsverhältnisse eines Kollektivs beurteilen, so müssen wir uns auf nicht zu große, umschriebene Gebiete beschränken Eine Bevölkerung kann gut oder schlecht geimpft sein Dementsprechend ist dann auch der Impfschutz verschieden Oder eine Pockenepidemie breitet sich über einen bestimmten Bezirk aus und hinterläßt bei den Überlebenden eine Immunität So bietet jede Bevolkerungsgruppe eine andere Zusammensetzung von anfälligen, teilgeschützten und immunen Menschen Können die Pocken in einem Land Fuß fassen, wird die Mortalität von diesem Mischungsverhältnis abhängig sein

Die Aufstellung in Tabelle 21 illustriert diese Verhältnisse. Sie betrifft ein Krankengut aus einem Pockenhospital in einem Vorort von Bombay

Tabelle 21:

Patienten	Zahl	davon Todesfälle
Männliche Erwachsene .	670	85 = 12,7%
Weibliche Erwachsene .	154	40 = 25,9%
Männliche Kinder	72	37 = 51,4%
Weibliche Kinder . .	62	48 = 77,4%
Gesamtzahl . .	958	210 = 21,9%

Die Sterblichkeit, bezogen auf alle Patienten, ist 21,9 % Diese Zahl dürfte in ihrer Höhe ungefähr den Sterblichkeitszahlen entsprechen, die für ganz Indien errechnet werden Gliedern wir aber auf, so sehen wir, daß die Letalität bei den Männern nur 12,7 % beträgt. Ursache ist der bessere Impfschutz unter der Arbeiterbevölkerung der Großstadt Bei den Frauen steigt die Sterblichkeit auf 25,9 % Sie leben zu Hause, werden vom öffentlichen Gesundheitsdienst an der Arbeitsstätte, beim Militär usw. nicht erfaßt, ihr Impfschutz ist darum wesentlich schlechter. Eindrucksvoll sind die Zahlen unter den Kindern Besonders schwere Verläufe beobachtet man nach *Thanawala* unter den Zwei- bis Dreijährigen. Die Letalität steigt in der Tabelle je nach Geschlecht auf 51,4 % und 77,4 %. Selbst wenn wir in Betracht ziehen, daß



Impfzustand und Schwere der Erkrankung (nach *Schmitz*)

Abb 39

auch andere Krankheiten an einer erhöhten Kindersterblichkeit beteiligt sind, geben uns diese Zahlen doch einen Anhalt für die Verlaufsschwere der Erkrankung unter einer ungeschützten Bevölkerung.

Um den Einfluß der Schutzimpfung auf die Verlaufsschwere zu demonstrieren, hat *Schmitz* das Krankengut einer Epidemie (Thrazien 1943/44) in Gruppen aufgeteilt Abb. 39 ist dieser Aufstellung entnommen Auch wenn bei der Schwierigkeit solcher Erhebungen Fehler fast unvermeidlich sind, gibt die Darstellung doch einen guten Überblick Von 117 Ungeimpften sind 35 % gestorben, bei 51 % war der Verlauf schwer. Eine noch in der Inkubation vorgenommene Pockenschutzimpfung hatte zum Teil noch einen Effekt und reduzierte die Todeszahlen auf 25,6 % In der Gruppe der früher Geimpften finden wir schließlich nur mehr eine Letalität von 13,0 % Auch dieser Prozentsatz ist für echte Variolois noch zu hoch Wir dürfen unterstellen, daß bei einigen dieser Patienten die frühere Impfung nicht angegangen war

Die Therapie

Es gibt keine spezifische Therapie der Pocken Man hat im letzten Jahrzehnt mit großem Optimismus sowohl die Sulfonamide wie auch die verschiedensten Antibiotica angewandt, ohne daß überzeugende Erfolge gesehen wurden So finden wir Berichte über Versuche mit Penicillin, Streptomycin, Aureomycin, Terramycin und Chloramphenicol (*Vengsarkar* und *Sabnis*, *Herrlich*, *Anderson*, *Marsden*, *Breen*) Übereinstimmend wird die günstige Wirkung auf die Sekundärerscheinungen hervorgehoben Die Eiterprozesse auf der Haut oder auf den Schleimhäuten kommen dadurch nicht zur Entwicklung oder heilen aus Insbesondere ist die antibiotische Behandlung wichtig, um die so bedrohlichen Lungenkomplikationen zu vermeiden Welchem Medikament man hier den Vorrang gibt, kann nur die Resistenzprüfung entscheiden In jedem Pockenhospital spielen Hausinfektionen durch resistente Keime eine große Rolle

Anfänglich gingen die Meinungen über eine mögliche spezifische Wirkung auf den Erreger auseinander Die Medikamente standen in genügender Menge nicht zur Verfügung und wurden darum nur bei sporadischen Fällen erprobt Einige Autoren sahen Erfolge, andere lehnten diese Behandlung ab. Bei einer ersten Anwendung von Terramycin glaubten wir 1952 in Westafrika einen günstigen Einfluß bemerkt zu haben. Diese Ansicht mußten wir auf Grund der breiteren Erfahrungen in Indien korrigieren Es besteht kein Zweifel, daß man die Antibiotica bei der Behandlung der Variola nicht mehr entbehren kann. Eine Wirkung auf den Erreger ist aber nicht nachweisbar, eine Ansicht, die jetzt von allen Untersuchern geteilt wird Die Schwere des variolösen Prozesses und der schicksalhafte Ablauf werden durch diese Therapie nicht beeinflußt Allerdings fehlt eine im Eins-Zwei-Versuch durchgeführte, gesicherte Beobachtung an einer genügend großen Zahl von Patienten

Es sind früh Stimmen laut geworden, welche prinzipiell die Möglichkeit der antibiotischen Therapie einer Virusinfektion bezweifelten. In der befallenen Zelle sei der Erreger dem Angriff des Medikamentes entzogen, und man könne nicht die Zellen zerstören, um einen Effekt zu erzielen. In der Zwischenzeit haben aber die Erfahrungen mit anderen Viruskrankheiten gelehrt, daß diese theoretischen Einwände falsch sind. Wir können die Rickettsiosen, die Lymphogranulomatose, die infektiöse Mononukleose und andere Infektionen antibiotisch sehr gut angehen Man wird eines Tages auch eine gegen die Pockengruppe wirksame Verbindung finden.

Zu den neueren Versuchen einer Therapie gehört auch die Anwendung der Steroide. Nach *Stolte* wird die Entzündungsbereitschaft der Haut durch ACTH günstig beeinflußt. Bei einigen Patienten mit Variola pustulosa haemorrhagica sahen wir nach hohen Dosen von *Cortison* eine Wendung zum Besseren, keinen Effekt jedoch bei der primär-hämorrhagischen Form Liest man andererseits die Mitteilungen über verschlimmernde Wirkung bei verschiedenen Infektionen, z. B bei Varizellen, so wird man mit der Verordnung von ACTH und Cortison wieder zurückhaltend.

Als eine therapeutische Maßnahme muß auch die *Impfung* angesehen werden, wenn sie *frühzeitig in der Inkubationsperiode* erfolgt. Ihre Wirkung wurde bereits oben besprochen Eine Gefährdung durch spezifische Provokation wurde bisher nie beschrieben. Man kann aber der Empfehlung von *Hanna*, sie uneingeschränkt auch noch nach Ausbruch der Krankheit anzuwenden, nicht beistimmen Auf Grund theoretischer Überlegungen müßte man auch mit *abgetötetem Virus-Antigen* einen raschen Antikörperanstieg erreichen Da es gelingt, durch subkutane Injektion von Vakzine-Antigen die nachfolgende kutane Erstimpfung zu modifizieren, kann man einen gleichen Erfolg auch bei der Variola erwarten, vorausgesetzt, man wählt die Dosierung entsprechend hoch Bisher fehlt allerdings jede praktische Erfahrung

Mancherlei Versuche wurden angestellt, *Variola- oder Vakzine-Immunserum* in die Therapie einzuführen (*Béclère, Auché, Teissier* zit bei *Fasquelle*) Da ersteres schwer erhältlich, hat man Blut von vakzinierten Spendern verwendet, ohne sehr überzeugende Erfolge zu sehen. Auch tierisches Immunserum vom Kaninchen, Kalb oder Büffel kam zur Anwendung (*Li*, ferner ältere Literatur bei *Fasquelle*) Sehr viel hatte man sich auch von Vakzine-Gammaglobulin versprochen (*Chassagne*) Ohne Zweifel ist die Serumtherapie erfolgreich, wenn sie *spätestens zu Beginn der Initialphase* einsetzt Im Stadium der Organmanifestation ist kein Nutzen mehr zu erwarten. Seinen Wert behält aber *Gammaglobulin* zur Unterstützung einer Inkubationsimpfung und vor allem für die Fälle, bei denen im fortgeschrittenen Inkubationsstadium die Vakzination nicht mehr viel verspricht. Hier kann die passive Immunisierung noch in der Lage sein, einen mildernden Einfluß auf die Erkrankung auszuüben

Die übrige Behandlung der Variola ist rein *symptomatisch*. Die Pflege kann entscheidend mitwirken, das Leben des Kranken zu retten

Für die *örtliche Therapie* kommen alle Maßnahmen in Betracht, welche die Hautspannung vermindern Bewährte alte Mittel sind eisgekühlte Kompressen mit essigsaurer Tonerde oder Borwasser. Sie werden von den Patienten als lindernd empfunden Daneben kann man Pinselungen mit Glyzerin vornehmen oder Umschläge mit Glyzerinwasser machen Die früher viel geübte Methode der Pinselung mit Kaliumpermanganat wird *heute kaum mehr angewendet*.

Die Affektionen der Schleimhäute verlangen eine Behandlung wie jede andere Entzündung. Man wendet adstringierende und desinfizierende Mundwässer nur in großer Verdünnung an Spulungen und Gurgelungen, soweit sie durchführbar sind, müssen häufig wiederholt werden Kamillenabkochungen, die man durch etwas Reisstärke sämig macht, wirken reinigend, ohne bei stark entzündeten Schleimhäuten zu reizen Sauberhaltung der Zähne, Behandlung der Nase mit Borvaseline und Sorge für Durchgängigkeit sind weitere notwendige Verrichtungen Wichtig ist auch die Pflege der Augen Man muß sie mehrmals täglich mit Borwasser auswaschen, besonders wenn sie ein Lidödem verschließt und eine Stagnation des konjunktivalen Sekretes droht

Mit dem Platzen der Pusteln treten alle Maßnahmen der Reinhaltung noch mehr in den Vordergrund. Lüftung wegen des Geruches, häufiger Wäschewechsel, günstige Lagerung und dergleichen sind besonders wichtig Unablässig muß man bemüht sein, Wundflächen zu säubern, Borken zu erweichen und zu entfernen und sekundäre Infizierung zu verhüten. Dabei hat die lokale Chemotherapie im großen und ganzen etwas enttäuscht Dort, wo sie in indischen Krankenhäusern zur Anwendung kam, war der Erfolg nicht sehr überzeugend Wahrscheinlich wurde nur die Zahl der resistenten Hospitalkeime vermehrt

Die zur *lokalen Therapie* von Brandwunden empfohlenen, koagulierenden und nekrolytischen Mittel wurden unseres Wissens bei der Variola noch nie versucht Man kann sich aber vorstellen, daß in größeren Hautdefekten, wie sie bei konfluierenden Pusteln entstehen, eine Verhütung der Exsudation und Toxinresorption von Nutzen wäre Vor allem mußte man versuchen, nekrotische Hautbezirke durch Anwendung geeigneter Fermente frühzeitiger zur Ablösung zu bringen Die bisher in der Brandwundenbehandlung versuchten Proteasen und Pankreasextrakte konnten allerdings wegen der Auslösung von Blutungen keine breitere klinische Anwendung finden

Auch im Stadium der Abtrocknung verlangt der Patient noch erheblichen Aufwand an Pflege Tägliche lauwarme Bäder können den oft sehr quälenden Juckreiz lindern und außerdem das Abfallen der Borken fördern Sonst behandelt man die Haut mit Vaseline oder Borsalbe, auch Puderanwendung ist empfehlenswert Um das schädliche Abkratzen der Krusten zu verhüten, muß man den Kindern die Hände mit Flanell umwickeln

In der *symptomatischen Allgemeinbehandlung* der Variola stehen sowohl die Überwachung des Kreislaufes wie auch der Versuch, den Wasser-, Salz- und Eiweißverlust auszugleichen, im Mittelpunkt aller Bemühungen. Es gilt vor allem, die natürliche Nahrungszufuhr so lange als möglich aufrechtzuerhalten. *Pinselungen mit Kokainlösung oder Einblasen von Anästhesinpulver* können auch bei zunehmenden Schleimhautprozessen die Schmerzen dämpfen und Nahrungsaufnahme ermöglichen. Rechtzeitig muß man dann Flüssigkeit parenteral verabreichen, wobei eigentlich nur die intravenöse Zufuhr in Frage kommt. Bei konfluierender Variola kann aber auch diese Verabreichung erschwert oder unmöglich werden, wenn Arme und Beine von einem Geschwürpanzer umgeben sind. Für den Eiweiß- und Salzausgleich wird man Vollblut, Plasma und Salzlösungen verabreichen und den Flüssigkeitsbedarf nach dem Hämatokritwert berechnen.

Über die letzten Pockenepidemien in Europa

Seit dem letzten Kriege sind in verschiedenen Staaten Europas umschriebene Pockenepidemien aufgetreten. Es handelte sich teils um Einschleppung von Variola major, teils um Variola minor. Der Umfang der sich anschließenden Seuchenwelle wurde durch die jeweilige Pockenlage des betreffenden Landes bestimmt. Wie schon im Abschnitt über die Epidemiologie ausgeführt, verstehen wir darunter die Summe der Faktoren, welche die Ausbreitung einer Epidemie beeinflussen können. Dazu gehört in erster Linie das Verhältnis der Geschützten zu den Ungeschützten, die Verkehrslage des Landes und das Funktionieren des öffentlichen Gesundheitsdienstes.

Die zunehmende Bedeutung des Flugzeuges für die Einschleppung der Infektion läßt Tabelle 22 erkennen.

Nachfolgend wird der Ablauf einiger Pockeneinbrüche der letzten Jahre geschildert.

I. Die Epidemie von Glasgow 1950

(Bericht von *Laidlaw* und *Horne*, 1950, sowie von *Anderson* und Mitarbeitern, 1957, Diagramm Abb. 40.)

Ein 32 Jahre alter indischer Matrose wurde am 10. März 1950 wegen einer akuten Pneumonie in einem Hospital in Glasgow aufgenommen. Am 14. März entwickelte er einen makulösen und papulösen Ausschlag im Gesicht, an den Handgelenken, auch an den Handinnenflächen, in den beiden Achselhöhlen sowie am Stamm. Mehrere erfahrene Ärzte stellten trotz dieser verdächtigen Lokalisation die Diagnose Windpocken. Wahrscheinlich beeinflußte sie der gute Allgemeinzustand des Patienten.

Zwischen dem 21. und 31. März erkrankten 17 Patienten dieses Spitals an Variola major. 12 dieser 17 Patienten waren Frauen. Bei allen wurde die Diagnose klinisch gestellt, in 12 Fällen durch die Laborkontrollen be-

Tabelle 22:

Pockenepidemien der Nachkriegszeit in Europa

Jahr	Epidemie Land und Ort	Zahl der Fälle	Eingeschleppt aus	Transportmittel
1946	Frankreich — Arras	8	Marokko	Flugzeug
1947	Frankreich — Paris	33	unbekannt	unbekannt
1947	Frankreich — Calais	14	Algerien	Schiff
1950	England — Glasgow	18	Indien	Schiff
1951	Holland — Utrecht	52		
1952	Frankreich — Marseille	36	Vietnam	Schiff
1952	Frankreich — Brunehamel	31	Kambodscha	Flugzeug
1954	Frankreich — Vannes	73	Indochina	Flugzeug
1957	Deutschland — Hamburg	1	Indien-Pakistan	Flugzeug
1958	Deutschland — Heidelberg	20	Indien	Flugzeug
1959	Deutschland — Berlin	1	Indien	Flugzeug

stätigt. Unter den Kranken befanden sich sieben Ungeimpfte, von denen fünf starben. Bei allen Patienten konnte der Kontakt mit dem indischen Matrosen nachgewiesen werden. Die Inkubationszeiten bewegten sich zwischen 11 und 14 Tagen. Das längste Intervall von 17 Tagen (Fall Nr. 18) bezieht sich auf einen Patienten, der zwischenzeitlich noch Kontakt mit 2 infizierten Schwestern (Nr. 5 u. 6) gehabt hat. Fassen wir Fall Nr. 18 als die 2. Generation auf, möglicherweise in der praeruptiven Phase von Fall 5 und 6 infiziert, so entsprechen die gesamten Inkubationszeiten der bekannten, für die Variola typischen Variationsbreite.

Es ist bemerkenswert, daß auch in einem Lande, wo Pockeneinschleppung häufiger vorkommt und das klinische Bild der Krankheit den Ärzten im allgemeinen vertrauter ist, eine Fehldiagnose zur Ursach

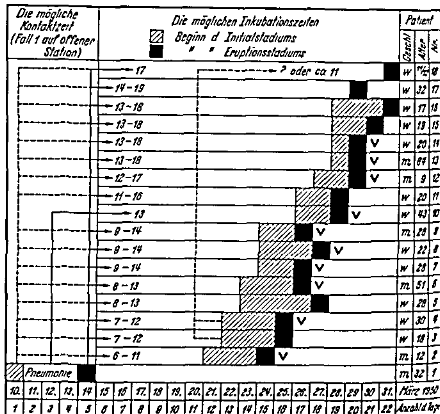


Abb 40 Pockenepidemie in Glasgow 1950 Verteilung der Kontaktfälle; V = früher vakziniert (unter Auswertung einer Tabelle von *Anderson*)

lierung wurde Die Erkennung des ersten Falles wurde erschwert durch die im Vordergrund stehende Pneumonie. Sie war vermutlich bereits ein Symptom der variolösen Erkrankung und begünstigte die Übertragung des Erregers und die Ausbreitung der Epidemie

2. Pockenepidemie von Vannes (Frankreich) vom Dezember 1954 bis März 1955

(Eigene Beobachtung, ferner Bericht von *Leroux* und Mitarbeitern, 1955, und *Crosnier*, 1956, Diagramm Abb 41)

Im November 1954 kam ein französischer Fallschirmjäger auf dem Luftweg von Indochina zu einem kurzen Urlaub in seine Heimatstadt Vannes (Bretagne) Er war geimpft und zeigte keinerlei Symptome einer Pockenerkrankung Am 9 Dezember erkrankte sein ein Jahr alter Sohn Roger an

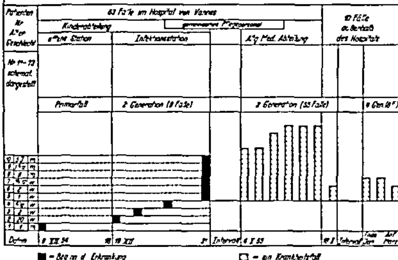


Abb 41

einem fieberhaften Exanthem und wurde mit der Diagnose Pyodermie bzw Pemphigus in die Kinderabteilung des Hospitals von Vannes aufgenommen Die Erscheinungen heilten rasch ab, und das Kind wurde am 28 12. wieder nach Hause entlassen.

Zwischen dem 19 und 31 Dezember 1954 erkrankten eine Pflegerin sowie 8 Kinder dieser Kinderabteilung an einem Ausschlag, den man als Windpocken ansah. Als zwei Patienten starben, schöpfte man Verdacht auf Variola und sandte Material an das Institut Pasteur in Paris Von dort kam am 3 1. 1955 die Bestätigung der Diagnose

Zwischen dem 4 1 und 18 2 1955 entwickelte sich die zweite Welle Sie umfaßte 55 Personen, davon 53 Patienten und Angehörige des Hospitals

Von Ende Januar bis Anfang März traten als dritte Welle noch insgesamt 8 isolierte Fälle außerhalb des Hospitals auf, dann erlosch die Seuche.

Es handelte sich in Vannes um Variola major eingeschleppt aus Indochina. 73 Personen erkrankten, davon starben 16, was einer Sterblichkeit von 22 % entspricht Es ist bemerkenswert, daß es sich fast ausschließlich um eine *Hospitalseuche* gehandelt hat. Nur 10 der 73 Patienten infizierten sich außerhalb Die Seuche wanderte von der offenen Station der Kinderabteilung in die Infektionsstation und schließlich in die allgemeine medizinische Abteilung Von den 38 Patienten dieser Abteilung erkrankten 30 (!) Überträger waren das gemeinsame Pflegepersonal Es erkrankten 4 Ärzte und 6 Schwestern und Pfleger Ein Arzt erlag der Infektion

Im Laufe dieser Epidemie zeigten weitere 25 Personen – Patienten und Angestellte des Hospitals, darunter 5 Ärzte – ein Fieber *ohne* Hauterscheinungen. Neun dieser Kranken hatten ein röntgenologisch nachgewiesenes *Lungeninfiltrat* ohne besondere klinische Symptome Bei einem dieser Patienten konnten wir die variolöse Natur dieser Lungenaffektion serologisch durch die KBR beweisen (Variola sine exanthemate).

3. Die Epidemie von Heidelberg 1958/59

(Diagramm Abb 42*)

Gelegentlich einer Indienreise erkrankte der Assistenzarzt einer Heidelberger Klinik am 27. 11. 1958 in Ceylon an Fieber, Kopf- und Kreuzschmerzen Nach einigen Tagen bemerkte er einen akneähnlichen Ausschlag, später traten Schluckbeschwerden auf. Am 5. 12. 1958 traf er in Heidelberg ein. Er begab sich in das Krankenhaus, begrüßte Kollegen und Personal und machte auf seiner Station Visite. Wegen der fraglichen Akne konsultierte er den Hautarzt. Es wurde Verdacht auf Variola geäußert und die Krankenhausaufnahme und Isolierung veranlaßt. Im Anschluß daran erkrankten 20 Personen Bei einer ungeimpften Ärztin entwickelte sich eine Variola confluens, bei einer älteren, in der Kindheit angeblich geimpften Patientin eine Variola pustulosa haemorrhagica. Beide starben. Der übrige Personenkreis hatte noch Impfschutz Es entwickelte sich nur eine Variolois, bei einer Ärztin (Nr 6) und einer Patientin (Nr. 20) mit verhältnismäßig schwerem Verlauf

Zur Erläuterung dieser Vorkommnisse ist folgendes zu bemerken Zwischen dem 14 und dem 23 12. erkrankten 10 Personen. Davon hatten 9 am 5 12. Kontakt mit dem Heimkehrer Dieser Kontakt war nur kurz, zum Teil nur einige Minuten bei der Begrußung, längstens einige Stunden Trotzdem genügte er, um die Infektion zu übertragen Die nachträglichen Erhebungen ergaben, daß während des nicht minder engen Kontaktes auf dem Heimflug nach Zürich und auf der Eisenbahnfahrt nach Heidelberg keine Übertragungen stattgefunden hatten *Der Ersterkrankte muß also am 5 12. nur während einiger Stunden massiv gestreut haben*

Zum Verständnis dieser Tatsache ist auf die von dem Patienten geäußerten Schluckbeschwerden hinzuweisen Wir können annehmen, daß ein spezifischer Entzündungsprozeß in den Tonsillen oder in den Lymphfollikeln der Zunge vorhanden war, sich am 5 12 entleerte und dadurch die sehr massive Tröpfcheninfektion ermöglichte Gerade der Varioloiskranke, der wegen seiner geringen Krankheitserscheinungen nicht erkannt und isoliert wird, gefährdet durch solche Ausscheidung aus latenten Schleimhautprozessen seine Umgebung

*) Eigene Beobachtung Das Diagramm wie auch die Abb 35, 37 u 38 wurden aus den von Herrn Professor Dr *Matthes* liebenswürdigerweise überlassenen Unterlagen der Klinik zusammengestellt

Die Variolaepidemie in Heidelberg

Dez. 1958 — Jan. 1959

Patient

Virusnachw. im: Gewebekult. A Elektr. mikroskop

Abb. 44

Die direkte oder indirekte Übertragung durch Pustelinhalt spielt keine große Rolle. Trotzdem ist auch dieser Infektionsmodus in Heidelberg vorgekommen, wie Fall Nr. 11 lehrt Hier handelte es sich um die Zugehfrau des Heimkehrers, die am 12. 12. zu Hause seine Wäsche auspackte.

Aus der ersten Welle entstand eine zweite, die Erkrankungen traten zwischen dem 1. 1. und dem 7. 1. auf. Die Patienten Nr. 18 und Nr. 19 hatten Kontakt mit allen. Sie können sich also an der 2 oder 3. Generation infiziert haben. Die Möglichkeit einer 4. Generation oder 3 Welle muß darum offenbleiben. Nicht zu ermitteln war der Kontakt bei Nr 20.

Bei den Patienten Nr 7, 14 und 17 handelte es sich um einen fieberhaften Verlauf ohne Eruptionsstadium. Bei allen dreien gelang der Virusnachweis im Rachenspülwasser durch den zytopathogenen Effekt in der Gewebekultur und bei Nr. 14 und 17 auch der Nachweis auf der Eihaut Mit dem Vorkommen von Variola sine exanthemate müssen wir bei jeder Epidemie rechnen.

Das Auftreten der Krankheit trotz kürzlich durchgeführter, erfolgreicher Revakzination wurde schon behandelt Im Diagramm der Heidelberger Epidemie sind es die Patienten 12, 13, 14, 16, 18 und 19. Bei Nr. 12, 13 und 14 ist das Intervall etwas kurz, nämlich 5, 6 und 8 Tage. Die sich entwickelnde Vakzineimmunität kann das Krankheitsbild etwas mitigiert haben Eine Verschlimmerung durch die Koinzidenz der beiden Infektionen trat jedenfalls nicht ein Bei Nr. 16, 18 und 19 betrug das Intervall zwischen der erfolgreichen Vakzination und dem Beginn der Initialerscheinungen 22, 29 und 33 Tage. Die unterschiedliche Entwicklung des individuellen Impfschutzes wie auch die Bedeutung, welche der Exposition zukommt, wurde schon besprochen.

Die bei der Heidelberger Epidemie beobachteten Inkubationszeiten fügen sich dem bekannten Rahmen ein. Zwei Ausnahmen sind jedoch bedeutsam, nämlich Fall Nr 2 und Nr. 11 Bei Nr 2 finden wir einen Zwischenraum von 9 Tagen, bei Nr 11 von 17 Tagen Wegen der Länge dieses Intervalles wurde letzterer Patient im Diagramm gesondert eingetragen Eine indirekte Übertragung, z B durch angetrocknetes Material, ist zwar unwahrscheinlich, läßt sich aber nicht mit Sicherheit ausschließen

Schon bisher hat man aber in der Literatur sowohl auf verkürzte wie auch auf verlängerte Inkubationszeiten hingewiesen. Unbekannte Faktoren bei der Übertragung schränken den Wert vieler Beobachtungen ein Die beiden Heidelberger Fälle zeigen jedoch ziemlich klare Verhältnisse Bei Nr 2, einem Assistenzarzt des Krankenhauses, war ein früherer Zeitpunkt des Kontaktes technisch nicht möglich Er kam mit dem Heimkehrer frühestens am Tag von dessen Rückkehr, nämlich am 5 12., in Berührung Zu diesem Zeitpunkt war der Patient Nr 11 ebenfalls im Krankenhaus und hatte Kontakt mit dem Ersterkrankten Dann verließ er Heidelberg und kehrte an seinen Wohnort in Kaiserslautern zurück

4. Einzelfälle

Pockeneinschleppung in Hamburg 1957 (Andres, K. H., Lieske, H., Lippelt, H., Mannweiler, E., Nielsen, G., Peters, D., und Seelemann, K.)

Ein 28jähriger Elektrotechniker kehrte nach einjährigem Aufenthalt in Indien und Pakistan am 14.4.1957 auf dem Luftweg mit Zwischenaufenthalt in Rom, Amsterdam und London nach Deutschland zurück. Ankunft in Hamburg am 24.4.1957. Der Patient war mit Sicherheit erstgeimpft (Impfnarben!), angeblich vor der Ausreise auch wiedergeimpft.

Bereits in London erkrankte er am 23.4. an Fieber- und Halsschmerzen. Am 27.4. (5. Krankheitstag) Beginn eines Erythems mit kleinen Knötchen im Gesicht und am Hals, am 28.4. Knötchen am Oberkörper und an den Extremitäten. Vom behandelnden Arzt wurde der Verdacht auf Pocken geäußert, jedoch keine Meldung an das Gesundheitsamt erstattet. Erst am 29.4. erfolgte die Einweisung in das Krankenhaus. Dort stellte man die Diagnose Variolois (Variola major).

Seit Beginn der Erkrankung hatte der Patient im Hotel, im Flugzeug und zu Hause mit zahlreichen Personen Kontakt. Die Adressen der Flugpassagiere waren den Fluggesellschaften angeblich nicht bekannt. Der größere Teil der anderen Kontaktpersonen konnte erfaßt werden. Darunter befand sich auch ein ungeimpftes, siebenjähriges Mädchen. Es blieb bei der einen Erkrankung, Übertragungen wurden nicht beobachtet.

Pockeneinschleppung in Berlin 1959 (Dumjahn, G., Kima, Th., Henne, K.)

Ein 27 Jahre alter indischer Student verließ Bombay am 2.4.1959 mit dem Flugzeug und traf am 4.4. in Berlin ein. Laut Angabe wurde die letzte Pockenschutzimpfung bei ihm im Dezember 1958 vorgenommen. Am 3.4. bemerkte er während eines Zwischenaufenthaltes in Prag die ersten Krankheitszeichen. Am 5.4. zeigten sich Hauterscheinungen, es erfolgte deshalb Einweisung in die Universitätshautklinik der Charité wegen varizellenähnlichem Exanthem. Dort wurde am 6.4. der Pockenverdacht gemeldet und am 7.4. elektronenoptisch Quaderviren nachgewiesen. Die Klinik stellte die Diagnose Variolois.

Während des Fluges von Prag nach Berlin und während des Aufenthaltes in einer Pension hatte der Inder mit zahlreichen Personen Kontakt. Sie wurden zum größten Teil ermittelt und isoliert bzw. überwacht. Eine weitere Erkrankung ist nicht bekannt geworden.

Soweit die bisherigen Erfahrungen ein Urteil erlauben, ergibt sich für den Ablauf eines Pockeneinbruches in Europa bei der zur Zeit gegebenen Impflage folgendes Bild:

1. Der erste Krankheitsfall läuft meist unter einer Fehldiagnose. Varizellen spielen dabei eine bedeutende Rolle. Der klinische Pockenverdacht kann frühestens am 6.–7. Krankheitstage gestellt werden.

sollen in den einzelnen indischen Teilstaaten zuerst erlassen werden. Die weitere vorbereitende Planung betrifft die Steigerung der Impfstoffproduktion, wobei man eine generelle Anwendung von Trockenvakzine nicht als notwendig erachtet, sondern die bisherige flüssige Vakzine, die bei Raumtemperatur in Indien nach etwa 7 Tagen ihre Wirksamkeit verliert, zum weiteren Gebrauch empfiehlt.

Das Impfprogramm muß nach Ansicht der Komitees 320 Millionen Menschen erfassen. Dafür sollen 20 000 Vakzinatoren trainiert werden. Eine große Zahl von Ärzten und Assistenten ist zur Überwachung und weiteres Personal zur Mithilfe vorgesehen. Auch an die Schreibkräfte zur listenmäßigen Erfassung der Impfungen hat man gedacht. Zur Deckung der Kosten dieses Programms wird eine Gesamtsumme von etwa 75 Millionen ind. Rupies = etwa 70 Millionen DM genannt.

Man kann die Erfahrungen von Bolivien nicht ohne weiteres auf den indischen Subkontinent übertragen. Es ist eine rein technische Frage, welche Methode in einem Lande die größte Zahl von Impfungen verspricht. Eine Bürokratisierung der Bekämpfung, wie sie sich in Indien anbahnt, verbürgt aber sicher nicht den raschen Erfolg, den man in Bolivien durch Beachtung der angeführten Forderungen erzielen konnte.

2. Die Aufgaben des öffentlichen Gesundheitsdienstes in Deutschland

a) Die gesetzlichen Grundlagen

Die *gesetzlichen Grundlagen* für alle Anordnungen, welche die Behörde bei Einschleppung von Pocken zu treffen hat, sind

1. Das Gesetz betr. die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten vom 30. 6. 1900 (Reichsseuchengesetz),
2. die Bekanntmachung betr. die Bestimmungen zur Ausführung des Gesetzes über die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten vom 21. 2. 1904,
3. die Bekanntmachung betr. Desinfektionsanweisungen für gemeingefährliche Krankheiten vom 11. 4. 1907,
4. die Verordnung zur Bekämpfung übertragbarer Krankheiten vom 1. 12. 1938,
5. die Vorschriften gegen die Verbreitung übertragbarer Krankheiten durch Schulen, Kinderheime und ähnliche Einrichtungen (Schulseuchenerlaß) vom 30. 4. 1942,
6. das Impfgesetz vom 8. 4. 1874,
7. die Durchführungsverordnung zum Impfgesetz vom 22. 2. 1940,
8. die an Stelle des Runderlasses des ehemaligen Reichsministers des Innern vom 19. 4. 1940 getretenen landesrechtlichen Durchführungsbestimmungen.

Nach der Seuchengesetzgebung muß jeder Fall von Pockenerkrankung der Pockenverdacht dem zuständigen Gesundheitsamt oder der Ortspolizeibehörde innerhalb 24 Stunden nach erlangter Kenntnis gemeldet werden

Anzeigepflichtig sind.

1. jeder Arzt, der die Krankheit, den Krankheitsverdacht oder die Ausscheidung von Krankheitserregern festgestellt hat,
2. der Haushaltungsvorstand,
3. jede mit der Pflege oder der Behandlung des Erkrankten berufsmäßig beschäftigte Person,
4. derjenige, in dessen Wohnung oder Behausung der Verdachts-, Erkrankungs- oder Todesfall sich ereignet hat,
5. der Leichenbeschauer

Die Verpflichtung zur Anzeige tritt nur dann ein, wenn ein vorher aufgeführter Verpflichteter nicht vorhanden ist

Auf die Anzeige hin hat das Gesundheitsamt zuerst die notwendigen Ermittlungen durchzuführen Diese betreffen die Feststellungen über Ursache Ansteckungsquelle, Ausbreitung und die Gefahr der weiteren Verbreitung An die Ermittlung schließen sich die *Schutzmaßnahmen* an Sie werden vom Gesundheitsamt der für die Anordnung zuständigen Verwaltungsbehörde vorgeschlagen, doch kann bei Gefahr im Verzug das Gesundheitsamt selbst die Notmaßnahmen veranlassen Diese bestehen in erster Linie in der Isolierung der krankheits- oder ansteckungsverdächtigen Personen und in der Durchführung der Schutzimpfung Die Absonderung ist in einem Krankenhaus vorzunehmen, falls in der Wohnung des Kranken die nach amtsärztlichem *Urteil erforderlichen Absonderungsmaßnahmen nicht getroffen* werden konnen (§ 14 des Reichsseuchengesetzes) Krankheitsverdachtige müssen von den Kranken getrennt isoliert werden

Für die Einrichtung der Isolierabteilungen in Krankenhausern, für den [illegible]

sammengestellt und werden folgend auszugsweise wiedergegeben

Allgemeine Regeln

Im Krankenzimmer sind wirksame Maßnahmen zur Fernhaltung bzw Vernichtung der Fliegen durchzuführen (Anbringung von Gazefenstern, Fliegenfängern Verstäubung von Insektiziden, schnelle Beseitigung der Speisereste)

Pockenkranke durfen die allgemeinen Abortanlagen nicht benutzen Auswurf, Kot und Urin sind in geeigneten Gefäßen zu sammeln und zu desinfizieren

Der Kranke muß eine eigene Waschgelegenheit, Seife, Handtuch und Zahnputzglas sowie eigenes Eß- und Trinkgeschirr haben Das Wasch und Badewasser ist zu desinfizieren

Leib- und Bettwasche sind häufiger zu wechseln und zu desinfizieren

Der Fußboden und die Umgebung des Bettes sind täglich feucht zu wischen. Die be- nutzten Wischtücher sind zu desinfizieren

Die Pflegepersonen müssen im Krankenzimmer Schutzkleidung tragen. Ihnen müssen eigene Waschgelegenheiten, Handtuch und Seife zur Verfügung stehen. Die Schutz- kleidung ist vor dem Verlassen des Krankenzimmers abzulegen. Anschließend hat sich die Pflegeperson die Hände zu desinfizieren und zu waschen. Die Schutzkleidung und das Handtuch sind gemeinsam mit der Wäsche des Kranken zu desinfizieren und zu waschen

Desinfektionsmaßnahmen

Nach Überführung des Kranken in ein Krankenhaus dürfen aus dem bisherigen [illegible]

Die laufende Desinfektion am Krankenbett

Von der laufenden Desinfektion müssen erfaßt werden

der Auswurf, das Gurgelwasser, die Pustelsekrete, die abgefallenen Schorfe, der Kot und Urin sowie das Wasch- und Badewasser des Kranken,

die Leib- und Bettwäsche, Taschentücher, Handtücher, Verbandmaterial und die zum feuchten Aufwischen des Krankenzimmers benutzten Wischtücher,

das Eß- und Trinkgeschirr sowie Besteck,

Verunreinigungen an Bett, Fußboden, Wänden, Möbeln sowie an anderen Einrichtungs- und Gebrauchsgegenständen

Hände der Pflegepersonen

Schutzkleidung und Handtücher des Pflegepersonals

Die Durchführung der Desinfektion

Der Auswurf und das Gurgelwasser werden in Gefäßen gesammelt, die bis fast zur Hälfte mit einer geeigneten Desinfektionslösung, z. B. 5%iger Formalinlösung, gefüllt sind. Nach der letzten Benutzung sollen die Gefäße 4 Stunden lang stehenbleiben und können dann in den Abort entleert werden. Über weitere geeignete Desinfektionsmittel gibt der Amtsarzt Auskunft

Absonderungen aus den Pusteln und sich ablösender oder abgelöster Schorf werden mit Zellstoff- oder Mull-Läppchen oder Watte aufgenommen, die in eine geeignete Desinfektionslösung zu legen sind. Ebenso ist mit dem benutzten Verbandmaterial zu verfahren. Einwirkungszeit 4 Stunden

Der Stuhl des Kranken wird mit einer ausreichenden Menge einer Desinfektionslösung versetzt. Nach einer Einwirkungszeit von 6 Stunden kann das Gemisch in den Abort entleert werden. Der Urin wird in gleicher Weise behandelt, er kann nach [illegible]

[illegible] urch Zusatz von [illegible] laß das Gemisch [illegible]

Die Leib- und Bettwäsche, Taschentücher und Handtücher des Kranken sowie die [illegible]

Kochen desinfiziert werden Zu diesem Zwecke ist sie im Krankenzimmer in einen Waschtopf einzulegen, der 0,5%ige Sodalösung enthält Die Wäsche ist nach kurzem Einweichen 1/2 Stunde zu kochen

Der Fußboden, die Wände in der Umgebung des Bettes sowie die vom Kranken benutzten Gebrauchsgegenstände, die mit Pustelsekret, Schorf oder Auswurf verunreinigt sind, werden durch feuchtes Wischen mit Tüchern, die mit einer 3%igen Formalinlösung gut zu durchfeuchten sind, desinfiziert

Die Desinfektion der Eß- und Trinkgefäße erfolgt im Krankenzimmer zweckmäßig durch Einlegen in eine 3%ige Formalinlösung für die Dauer von 4 Stunden

Die Hände der Pflegepersonen sind mindestens durch zwei Minuten langes Abreiben mit einem Wattebausch, der mit 80%igem Äthylalkohol oder 1‰ Sublimatlösung getränkt ist, zu desinfizieren

Schlußdesinfektion

Bevor das Zimmer des Kranken wieder von anderen Personen benutzt wird, ist eine Desinfektion nach den Anweisungen des Amtsarztes durchzuführen Infizierte Kleidungsstücke, Leib- und Bettwäsche, Taschentücher, sofern sie nicht von der laufenden Desinfektion erfaßt worden sind, sind gemäß den Richtlinien für die Desinfektion am Krankenbett zu desinfizieren Gebrauchtes Verbandmaterial und andere Dinge minderen Wertes sind zu verbrennen Kamm, Haar- und Zahnbürste des Kranken sind durch Einlegen in eine 3%ige Formalinlösung über Nacht zu desinfizieren

Der Kranke soll aus der Absonderung erst entlassen werden, wenn alle Krusten abgefallen sind, und von einem Facharzt für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten auch die Schleimhäute kontrolliert wurden (persistierende Geschwüre!)

Behandlung der Leichen

Auch von den Leichen an Pocken Verstorbener kann eine Ansteckung ausgehen Das Waschen der Leiche ist zu unterlassen Baldige Überführung in die Leichenhalle hat zu erfolgen Die Ausstellung der Leiche im offenen Sarge ist unzulässig

b) Die praktische Durchführung

Bei der praktischen Durchführung der Bekämpfungsmaßnahmen durch das Gesundheitsamt werden sich immer Situationen ergeben, die in den Gesetzen nicht vorgesehen sind, oder wo die Anwendung des Gesetzes auf Schwierigkeiten stößt Der Amtsarzt ist dann gezwungen, nach eigenem Ermessen zu handeln Er muß jede Maßnahme auf ihre Wirksamkeit hin überprüfen und sich auf die Anordnungen beschränken, die im jeweiligen Falle am zweckmäßigsten sind Unter Berücksichtigung der Erfahrungen der letzten Jahre wird folgend zu den einzelnen Schutzmaßnahmen Stellung genommen

1 Meldung und erste Maßnahmen

Es muß erwartet werden, daß die Meldung über einen Pockenverdacht *unverzüglich* und nicht erst am Ende der im Gesetz bestimmten Frist an das Gesundheitsamt geleitet wird Ein anderes Verhalten wäre nicht zu verantworten Meist wird der Amtsarzt schon in den Gang der Diagnose mit eingeschaltet sein Er darf nicht warten, bis eine Bestätigung des Verdachtes

durch das Ergebnis der Laborkontrollen erfolgt, sondern muß schon vorher, eventuell durch Beiziehung der Fachleute, eine klinische und epidemiologische Klärung versuchen. Es kommen je nach der Symptomatik des Falles der Dermatologe, der Pädiater, der Internist und der Hygieniker in Frage. Bis zur Klärung ist der Patient unter Beachtung der entsprechenden Vorschriften in der Wohnung abzusondern oder in die Infektionsabteilung eines Krankenhauses einzuweisen

2. *Die Isolierung*

Wird der Variolaverdacht bestätigt, ist der Erkrankte, sofern dies nicht schon geschehen, auf die Isolierstation zu bringen Bei der hohen Kontagiosität der Pocken ist die *Krankenhausisolierung eine unbedingte Notwendigkeit.* Die für die Absonderung in der Wohnung zu machenden *Auflagen wird ein Wohnungseigentümer bzw. Hauswirt in der Regel nicht* erfüllen können So hat der Amtsarzt immer die Möglichkeit, die Überweisung in das Krankenhaus zu erzwingen

Befindet sich der Patient bereits in einem Krankenhaus, so ist zu überlegen, ob die weiteren Maßnahmen der Isolierung und die Aufnahme von Kontaktpersonen nicht dort erfolgen können So vermeidet man unnötigen Transport und weitere Kontakte Die Entscheidung wird sich nach den örtlichen Verhältnissen richten

Vor dem Transport muß der Patient frische Wäsche bekommen Die gebrauchte Wäsche und alle sonstigen Kleidungsstücke und Gegenstände müssen bis zur Beendigung der Desinfektion im Zimmer bleiben.

Bei der Anordnung eines Transportes ist schon Sorge zu tragen, daß geeignetes Personal (s unten) den Transport übernimmt, daß das Auto unmittelbar hernach desinfiziert und kein anderer Krankentransport in der Zwischenzeit durchgeführt wird Sofort nach der Entfernung des Kranken aus seiner Wohnung ist diese zu verschließen und gegebenenfalls zu versiegeln, bis die Desinfektionsmaßnahmen möglich sind

3 *Die Ermittlung der Kontakte*

Die Erfassung aller Kontaktpersonen muß unverzüglich erfolgen Jede Verzögerung kann das Leben eines Menschen kosten Man sollte keine Bedenken haben auch die Presse zu informieren, um sich deren Mitarbeit zu sichern Bei der Bedeutung, welche dem symptomarm Erkrankten für die Übertragung zukommt muß man bereits an die Möglichkeit sekundärer Infektionen denken Es ist darum zweckmäßig die Ermittlung auf zwei Personenkreise zu erstrecken

Gruppe I Das ist der Personenkreis der mit dem Ersterkrankten oder mit vermutlich infizierten Gegenständen unmittelbar Kontakt gehabt hat

Gruppe II Das ist der Personenkreis, der mit dem unter Ziffer I genannten Personenkreis in Berührung kam

Beide Gruppen sind hinsichtlich der Bekämpfungsmaßnahmen unterschiedlich zu bewerten, wie weiter unten noch besprochen werden soll

4 Die Isolierung der Kontaktpersonen

Alle Personen der Gruppe I sollen im Krankenhaus auf Beobachtungsstationen isoliert, die Gruppe II durch das Gesundheitsamt täglich überwacht werden Tritt bei einem Angehörigen der letzten Gruppe unklares Fieber auf, muß man ihn ebenfalls im Krankenhaus isolieren

5 Die Einrichtung der Isolier- und Beobachtungsstationen

Auf Grund der bisherigen Erfahrung in Europa darf man annehmen, daß eine Pockenepidemie nach der dritten Welle erlischt und die Zahl der infizierten Personen sich zwischen 20 und 100 bewegt Es dürfte genugen, wenn man fur die Isolierstation wie auch fur die Beobachtungsstation je 20 Betten vorsieht und Sorge trägt, daß Notbetten aufgestellt werden können

Die für die Isolierung wichtigen Maßnahmen sind nicht sehr einfach durchzuführen *Erfahrungsgemäß ist die Personalbewegung in jedem Krankenhaus sehr groß* So entgehen der Krankenhausfriseur, der Zeitungshändler und andere Personen oft der Aufmerksamkeit, weil sie nicht zum engeren Kreis der Krankenhausangestellten gehören Es bestehen viele Möglichkeiten, unbewußt oder absichtlich eine Sperre zu durchbrechen Die Einrichtung einer Pockenisolierstation macht darum eine *polizeiliche Überwachung* und laufende Kontrolle notwendig

Die Station soll sich nie im Erdgeschoß befinden Die Fenster muß man geschlossen halten, bei guter anderweitiger Beluftung soll man sie versperren. Solange die Patienten bettlägerig sind, kann man die Absonderung leichter durchfuhren Schwieriger wird es bei den Rekonvaleszenten oder auf der Beobachtungsstation, wo sich ja meist Gesunde befinden Man soll hier für entsprechende Belehrung sorgen Durch gute *psychische Betreuung* läßt sich manche Schwierigkeit vermeiden

6 Das Personal

Die bisherigen Pockeneinbruche in Europa haben bewiesen, daß *Ärzte und Schwestern im besonderen Maße an der Verbreitung der Krankheit beteiligt sind* Bei der Einrichtung der Isolierstationen ist auf diesen Umstand zu achten Es ist unseres Erachtens notwendig, daß auch das *Ärzte- und Pflegepersonal mit in die Isolierung* eingeschlossen wird Man hört oft den Einwand, geimpftes Personal sei immun, und der Immune konne nicht Virus-

träger sein Sicherheit haben wir hierüber nicht Auch kann man den symptomarmen Varioloiskranken nicht so leicht erkennen. Schließlich ist an die Virusübertragung durch Kleidung und Schuhzeug zu denken. Alle Gefahren werden vermieden, wenn die Isolierung sowohl die Kranken als auch das Personal umfaßt. Auf den Beobachtungsstationen kann auf eine Isolierung des Personals verzichtet werden

Es ist zu beachten, daß der erstbehandelnde Arzt, der zugezogene Facharzt, der Sanitäter und andere, die berufsmäßig mit den Kranken oder deren Ausscheidungen zu tun haben, *ebenfalls Kontaktpersonen der Gruppe I sind* Den *erstbehandelnden Arzt wird man isolieren*, man kann aber nicht die Personen einsperren, welche die Seuche bekämpfen sollen So ist es zweckmäßig, sich hier auf Desinfektionsmaßnahmen und Beobachtung zu beschränken Das Sanitäts- und Fahrpersonal soll nur für den Pocken-Seuchendienst eingesetzt und außerhalb dieses Dienstes im Krankenhaus abgesondert werden.

Zum ärztlichen Personal der Isolierstation gehört in der Regel auch der HNO-Arzt Bei der Wichtigkeit der Schleimhautkontrollen ist er mit zu isolieren

Das mögliche Auftreten interkurrenter Krankheiten bei den isolierten Patienten macht eine *Bereitschaft von weiteren Fachärzten* nötig Ferner ist an den Pfarrer und an den Notar zu denken Man soll vorsorglich ledige Personen ohne Kinderkontakt auswählen, die dann nur im Bedarfsfalle in Funktion treten Für solche Vorkommnisse ist vor dem Eingang zur Isolierabteilung eine Umkleidemöglichkeit zu schaffen und eine besondere *Schutzkleidung* bereitzulegen

7 *Die Schutzimpfungen*

Von gleicher Wichtigkeit wie die Isolierung der Kontaktpersonen ist die rechtzeitige Anordnung der Schutzimpfung Mit zu den ersten Maßnahmen gehört die *Mitteilung an die zuständige Impfanstalt* Diese muß frischen Impfstoff sofort durch Boten liefern und die eventuell notwendige Reserve für Masseninipfungen bereitstellen Es sind sämtliche Personen der Gruppe I und II durch den Amtsarzt zu impfen Andere Ärzte soll man nur im Notfall mit dieser Aufgabe betrauen Wer keine Impfpraxis hat, impft erfahrungsgemäß schlecht Es sind *kräftige und große Impfschnitte* anzulegen Auf die hier notwendige rasche und gute Arbeit wird nochmals aufmerksam gemacht Man muß den Personenkreis der 1 Erhebung bereits am Tage der Ermittlung dem Impfarzt zuführen Befand sich der Ersterkrankte auf der offenen Station eines Krankenhauses, so sind in der Regel sämtliche Patienten zu impfen, da das Personal den Kontakt mit allen vermittelt

Bereits am 3 Tag nach der Impfung muß man die Reaktion kontrollieren Ein Wiederimpfling zeigt bereits an diesem Zeitpunkt Rötung und beginnende Papel *Bleibt die Reaktion aus soll man sofort nachimpfen*

Es ist ratsam, die nächsten Angehörigen eines Patienten zu impfen, auch wenn dieser in den letzten 3 Wochen vor Beginn seiner Erkrankung keinen Kontakt mit ihnen hatte Im Falle einer bedrohlichen Verschlimmerung seines Zustandes hat man eher die Möglichkeit, einem Angehörigen Zutritt in das Krankenzimmer zu gewähren

Eine Vorsorge gilt ferner den **ungeimpften** Personen des Epidemiebezirkes Hierzu gehören die noch nicht erfaßten Neugeborenen, die von der Pockenschutzimpfung zeitlich oder dauernd Zurückgestellten, die erfolglos Geimpften und diejenigen, die sich der Pflichtimpfung entzogen haben Den Anteil dieser Gruppen an der Gesamtbevölkerung dürfen wir normalerweise in einer Höhe von 15—20% veranschlagen, eine Schätzung, die für manche Gegenden Deutschlands wahrscheinlich zu niedrig ist Ein gutorganisierter Gesundheitsdienst hat einen Teil dieser Personen bereits erfaßt, gegebenenfalls ist ein Aufruf nötig

Man wird nun die Impfpflichtigen zur Impfung auffordern, allen anderen die freiwillige Impfung empfehlen Erfahrungsgemäß ist der Andrang groß Es sind darum Dauerimpfstellen vorzusehen und Impfärzte zu bestellen Ferner ist ein genügender Vorrat an Impfstoff einzulagern

Indikationen gegen die Impfung spielen bei einer Pockeneinschleppung nicht die Rolle, die man ihnen sonst zubilligt Im Interesse eines raschen Schutzes darf man nicht ängstlich sein Dies gilt insbesondere für Kontaktpersonen. Bei Krankheitszuständen muß man die mögliche Gefährdung abwägen und von Fall zu Fall entscheiden Die überalterten Impflinge kann man mit abgetötetem Impfstoff (Vakzine-Antigen) oder mit Gammaglobulin vorbehandeln. Auch diese Präparate sollen frühzeitig bestellt und auf Vorrat gehalten werden

8 *Die Inkubationsimpfung*

Man kann auf die Tatsache, daß ein Impfling sich möglicherweise bereits in der Inkubation befindet, keine Rücksicht nehmen Erfahrungsgemäß wirkt sich der Impfschutz noch etwa bis zum 7 Tage aus Eine Verschlimmerung bei späterer Impfung ist nach theoretischen Überlegungen moglich, wurde in der Praxis aber nie einwandfrei beobachtet Da über den Termin des Kontaktes oft Unklarheiten bestehen, wird man auf alle Falle impfen, solange die Krankheit noch nicht ausgebrochen ist

Schnellere Antikörperbildung bei der Inkubationsimpfung verspricht auf Grund bisheriger Erfahrung die gleichzeitige Gabe von Vakzineantigen (inaktivierter Impfstoff) Noch zuverlässiger dürfte die Wirkung einer passiven Immunisierung durch genugende Mengen (6—12 ccm je Alter) von Vakzinegammaglobulin sein

Mit Auftreten der ersten Impfreaktionen ist zu beachten, daß diese mit den Initialerscheinungen der Variola verwechselt werden können Die Labordiagnose kann ferner durch eine Koinzidenz von Variola- und Vakzine-

virus sehr erschwert werden In der Praxis spielen diese Schwierigkeiten aber keine große Rolle, da im Laufe einer Epidemie das klinische Bild für die Diagnose weit mehr in den Vordergrund tritt

9. Die Entlassung aus der Isolierstation

Vor der Aufhebung der Isolierung ist durch den Facharzt der Nasen-Rachen-Raum zu kontrollieren Ist dieser Befund negativ, sind auch alle Hautkrusten abgefallen, so kann der Patient nach einem Reinigungsbad entlassen werden Man wird ihn aber zur Sicherheit nicht gleich in seine Arbeitsstätte zurückschicken, sondern 3 Wochen Urlaub geben und anraten diesen *Urlaub* zu *Hause* zu verbringen Lehrpersonal und Schulkinder müssen nach dem Schulseuchengesetz einen Zwischenraum von 6 Wochen einhalten Den Namen und die Heimatadresse muß man in einer Liste festhalten, damit Nachforschungen möglich sind Das gleiche gilt für die Entlassung aus der Beobachtungsstation In jedem Falle ist auch die Gesundheitsbehörde des Heimatortes zu benachrichtigen

10 Die Berechnung der Fristen

Die Inkubationszeit der Variola ist ziemlich fixiert und beträgt 12 bis 13 Tage Bei Variolois und bei Alastrim ist aber die Schwankungsbreite der Inkubationszeiten größer Das muß man bei der Entscheidung über die Isolierung wie auch Entlassung berücksichtigen Eine *Isolierungsdauer von 18 Tagen soll in der Regel eingehalten werden*

11 Sonstige Maßnahmen

Auch für die möglichen *Todesfälle* ist vorzusorgen Die Tatsache daß Leichen noch lange Zeit hochinfektiös sind, läßt es ratsam erscheinen eine Feuerbestattung zu empfehlen Widersprechen religiöse Vorschriften, muß bei den zuständigen kirchlichen Behörden um die Erlaubnis nachgesucht werden Auch die für die Leichenversorgung und für den Leichentransport eingesetzten Personen sind als „Kontaktpersonen" zu behandeln

12 Die Pockenkommission

Es ist zweckmäßig, gleich zu Beginn jeder Pockenepidemie aus den in Frage kommenden Fachleuten eine *Kommission zu bilden* Diese soll der *Gesundheitsbehörde* dann bei allen Entscheidungen beratend zur Seite stehen

DRITTER TEIL

DIE POCKEN DER TIERE

Allgemeine Gesichtspunkte

Ursprung und erstes Auftreten der Tierpocken sind unbekannt, es lassen sich nur mehr Vermutungen anstellen Sicher ist, daß die Menschenpocken schon lange vor den Tierpocken in den Schriften erwähnt werden Ob die aus dem frühesten Altertum von den Übersetzern als „Blattern" bezeichneten Tierseuchen tatsächlich Tierpocken waren, ist jedoch sehr zweifelhaft Über das Vorkommen der Schafpocken weiß man Sicheres erst seit dem 13 Jahrhundert Die übrigen Tierpocken hat man aufmerksamer erst seit *E. Jenners* Schutzimpfung verfolgt

Viel ist seither über die gegenseitigen Verwandtschaftsbeziehungen der Tierpocken und ihre Stellung zu den Menschenpocken diskutiert worden Faßt man alle bisherigen Beobachtungen, Experimente und Arbeiten kritisch zusammen, so scheinen sich die Menschenpocken unter gewissen Bedingungen eher in bestimmte Tierpocken umwandeln zu konnen als umgekehrt Eine Umwandlung von originären Tierpocken in Menschenpocken ist bis jetzt noch nie gelungen und in der Natur auch noch nie beobachtet worden

Nach den bisherigen Studien kommen Pockenerkrankungen bei allen Tieren vor Die wichtigsten sind die Pocken der Rinder, der Büffel, der Schafe, Pferde, Esel und Maulesel, der Kamele und Dromedare, der Ziegen, Schweine, Affen, Hasen, Kaninchen, des Haus- und Wildgeflügels, der Mäuse und Ratten Experimentell können Pockenerkrankungen auch bei den kleinen Laboratoriumstieren, wie Kaninchen, Meerschweinchen, weißen Mäusen, Ratten und Goldhamstern, erzeugt werden

Die Tierpocken treten entweder als schwere *Allgemeinerkrankung* auf, so die Geflügelpocken, die Mäusepocken, die Schafpocken, die Kaninchenpocken, seltener die Ziegen- und Schweinepocken, oder sie beschranken sich auf einzelne Körperstellen in Form eines *ortlichen Ausschlages*, so bei Pferden, Hunden, Kamelen und beim Rind Die örtlichen Pocken sind ihrer Natur nach meist endemisch Sie konnen aber gelegentlich auch epidemisch werden und den Charakter einer Allgemeininfektion annehmen Dies trifft besonders fur die Kuhpocken zu

Nicht alle Tierpocken zeigen die typischen Stadien einer Pockenerkrankung Bei einigen fehlt das Pustelexanthem, auch bevorzugen manche originäre Tierpockenviren unterschiedliche Gewebe als Hauptmanifestationsorgane, wodurch die klinischen Symptome ebenfalls verändert werden

Bei den Pockenerkrankungen der Tiere hat man grundsatzlich zu unterscheiden zwischen den sog *originaren Tierpocken* und den Pocken, die nur zufällig auf die betreffende Tierart übergegangen sind Letztere sind gleich-

sam verirrte Krankheitsformen In der Regel handelt es sich dabei bevorzugt um Infektionen mit dem *Vakzinevirus*. Wenn man deshalb z B von Schafpocken, Schweinepocken, Kuhpocken oder Ziegenpocken spricht, darf man durchaus nicht an gleichartige Prozesse denken Man bringt mit den Namen nur zum Ausdruck, daß dieser und jener Wirt an Pocken erkrankt ist, nicht aber, welches Pockenvirus die Krankheit verursacht hat Die Pokken der Kühe werden z. B durch das originäre Kuhpockenvirus oder durch das Vakzinevirus hervorgerufen, die Schweinepocken durch das originäre Schweinepockenvirus und durch das Vakzinevirus, das gleiche gilt für die Ziegenpocken, während die Pferdepocken anscheinend nur eine einfache Vakzineinfektion darstellen, und die Kaninchenpocken bisher nur durch bösartige, besonders virulente Vakzinestämme ausgelöst worden sind, alles Tierpockenformen mit vollkommen unterschiedlichen Erregern

Das breiteste *Wirtspektrum* hat das zur menschlichen Pockenschutzimpfung verwendete *Vakzinevirus* Es kann praktisch bei allen Tieren, selbst bei den Vögeln, zu Pockenerkrankungen fuhren Die Infektionen erfolgen dabei meist durch Verschleppung des Virus bei den Pockenschutzimpfungen des Menschen Die vakzinebedingten Tierpocken sind im allgemeinen harmlos, meist örtlich lokalisiert und zeigen keine Tendenz für eine seuchenartige Verbreitung Die *originaren Tierpocken* dagegen sind durch ein ganz *enges Wirtspektrum* charakterisiert Ihre Erreger beschränken sich in der Regel nur auf *einen* spezifischen Wirt, z B die Schafpocken auf das Schaf, die Schweinepocken auf das Schwein Schon durch diese Wirtspezifität lassen sich die Erreger der originären Tierpocken voneinander und vom Vakzinevirus unterscheiden Weiter ist von Bedeutung, daß zwischen dem Vakzinevirus und einzelnen originaren Tierpockenviren oft keine Kreuzimmunität besteht, so daß das gleiche Tier zweimal an Pocken erkranken kann, einmal an seinem originären Erreger und einmal am Vakzinevirus Diese Verhältnisse treffen fur die Schweinepocken, Schafpocken und Ziegenpocken zu Eine Kreuzimmunität zwischen Vakzinevirus und originärem Tierpockenerreger besteht nur bei den Mäusepocken, bei den Kuhpocken und bei den Affenpocken Im einzelnen wird hierauf in den speziellen Kapiteln eingegangen Die originaren Tierpocken belasten das Tier in der Regel starker als die Vakzineinfektionen Sie zeigen zudem häufig ausgesprochen epidemischen Charakter

Als *selbstandige originare* Tierpockenviren dürfen angesprochen werden das Mäusepockenvirus, das Schafpockenvirus, das Schweinepockenvirus, das Ziegenpockenvirus, das Geflügelpockenvirus, das Kuhpockenvirus, vielleicht auch das Affenpockenvirus Das Virus der seuchenhaft auftretenden Kaninchenpocken ist mit dem Vakzinevirus identisch, das gleiche gilt für die anderen meist lokal auftretenden Tierpocken, z B für die Pferdepocken

Histopathologisch gleichen die Veränderungen bei den Tierpocken im wesentlichen den Menschenpocken Die Ausnahmen werden in den speziellen Kapiteln behandelt Hier soll nur erwähnt werden, daß man z B bei den

originären Ziegenpocken sehr selten Einschlußkörperchen im virusinfizierten Hautgewebe der Ziegen findet (*Bakos* u *Brag*), oder daß bei den Schweinepocken im Kern der infizierten Hautzellen typische Vakuolenbildungen auftreten Man faßte sie früher als Kerneinschlußkörperchen auf

Epidemiologisch bestehen Unterschiede zu den Menschenpocken Einige Tierpockenviren werden vorzugsweise durch Insekten übertragen So sind an der Verschleppung der Geflügelpocken Fliegen und Moskitos, an der Übertragung der Schweinepocken Läuse beteiligt Während man bei den Menschenpocken latente Infektionen nicht kennt, ist der latente Infektionszustand z B bei den Mäusepocken die wichtigste Verlaufsform

Nur einige der Tierpocken haben eine wirtschaftliche Bedeutung Es handelt sich im wesentlichen um die Schafpocken die Geflügelpocken in bestimmten Ländern noch um die Ziegenpocken, vielleicht auch um die Mäusepocken, wenn man an große Zuchtbetriebe denkt

Therapeutisch wird bei Schafpocken und Geflügelpocken schon seit Jahren mit Erfolg die Vakzination mit Lebendimpfstoffen angewendet Auch gegen die Ziegenpocken sind Lebendvakzinen entwickelt worden deren Wert aber noch umstritten ist Die Mäusepocken können durch prophylaktische Schutzimpfung mit Vakzinevirus bekämpft werden, da zwischen dem Ektromelievirus und dem Vakzinevirus eine Kreuzimmunität besteht Bei den anderen originären Tierpockenseuchen ist eine Vakzination mit dem Vakzinevirus sinnlos Früher hatte man dies versucht Wie vorher aber schon erwähnt wurde, ist zwischen den originären Tierpockenviren und dem Vakzinevirus mit Ausnahme des Ektromelie-, Kuhpocken- und Affenpockenvirus kein Kreuzschutz vorhanden

Im folgenden werden die einzelnen Tierpockenerkrankungen kurz besprochen und dabei besonderer Wert auf die Stellung der Erreger im System der Pockenviren, auf die gegenseitigen Beziehungen untereinander und zu den Menschenpocken auf die Klinik, Epidemiologie und Bekämpfung gelegt Gleichzeitig sollen die Unterschiede zwischen originären Tierpocken und den durch das Vakzinevirus verursachten Erkrankungen der Tiere herausgearbeitet werden, um Klarheit in ein Kapitel der Pockenforschung zu bringen das bis zum heutigen Tage immer wieder Anlaß zu Verwechslungen gab

Die Rinderpocken

(Abb 43)

Die Pockenerkrankung der Rinder, auch „Kuhpocken" genannt, tritt als Lokalinfektion oder als Allgemeininfektion auf Meist beschränkt sie sich auf einzelne Körperstellen des Tieres in Form eines örtlichen Pockenausschlages am Euter und an den Zitzen, beim Stier am Skrotum

Ihrer Natur nach sind die Rinderpocken endemisch Sie können aber auch den Charakter einer schweren Allgemeinerkrankung mit Generalisation des Virus über den ganzen Körper annehmen und epidemisch werden Schwere

Ulzera und Mastitiden begleiten dann die generalisierte Form So beschreibt in jüngster Zeit *Downie* zwischen 1944 und 1950 allein 10 Kuhpockenepidemien in England und Holland, *Leroy* 1952 *eine in der Bretagne und Vellini* 1953 eine in Brasilien. Die Pockenerkrankung der Rinder kann weiter als schwere Dermatitis und ulzerative Stomatitis in Erscheinung treten. Über ein derartiges Krankheitsbild, das beim Rind in Ruanda-Urundi beobachtet wurde, berichten *Huygelen* und *van Tongeren* 1959

Ätiologisch ist die Pockenerkrankung der Rinder nicht einheitlich. Sie kann einmal hervorgerufen werden durch das *Vakzinevirus* und zum anderen durch ein *„originäres" (sui generis) oder „echtes" Kuhpockenvirus*

Die Mehrzahl der früheren Pockenforscher vertrat die Ansicht, daß das Vakzine- und das Kuhpockenvirus dasselbe sei Heute wissen wir, daß dies nicht richtig ist. Mit den modernen Viruslaboratoriumsmethoden läßt sich nachweisen, *daß sich das Kuhpockenvirus vom Vakzinevirus in vielen biologischen Eigenschaften unterscheidet* Die in den letzten Kuhpockenepidemien in England und Holland als Erreger isolierten Stämme glichen den augenblicklich in allen Ländern zur Impfung des Menschen verwendeten Vakzinestämmen nicht Sie unterschieden sich von ihnen durch gleichbleibende Eigenschaften in ihrer Kultur und Antigenstruktur sowie im histologischen Bild der Veränderungen im Wirt Es hat den Anschein, daß die Pockenerkrankung des Rindes, welche nur in Form eines örtlichen Ausschlages meist am Euter auftritt, eine Vakzineinfektion ist, während sich die originären Kuhpocken doch mehr als Allgemeinerkrankung manifestieren Es muß also bei der Pockenerkrankung des Rindes unterschieden werden zwischen Vakzineinfektion und originären Kuhpocken

Der Krankheitsablauf beim einzelnen Rind wird wahrscheinlich auch beeinflußt durch den *Infektionsmodus* Während beim Vakzinevirus die experimentelle oder zufällige kutane Reaktion im Vordergrund steht, ist beim originären Kuhpockenvirus auch an die Aufnahme über die Schleimhäute des Respirationstraktes zu denken Im ersten Fall wird die Infektion mehr einen lokalen Charakter annehmen, eine nicht zu große Infektionsdosis vorausgesetzt Im zweiten Fall kommt es immer zu einer Allgemeininfektion, die wir wahrscheinlich in das Formenbild der zyklischen Infektionen einreihen dürfen

Bei der *experimentellen Infektion* des Rindes beträgt die Inkubationszeit im allgemeinen 2 bis 7 Tage Sie ist bei der Vakzineinfektion meistens kürzer als bei der Kuhpockeninfektion Die Krankheit bedingt in der Regel bei beiden Infektionen ein mäßiges Fieber Es dauert etwa 10 Tage Nach *Berger* und *Puntigam* liegen die Temperaturen bei der originären Kuhpockenerkrankung niedriger als bei der Vakzineinfektion der Rinder Kurz darauf oder auch gleichzeitig mit dem Fieber kommt der Pockenausschlag zum Vorschein Die Pustelbildung beginnt mit einer zirkumskripten Rötung Es entwickelt sich daraus eine Papel (Stad papulosum), die bald in ein Bläs-

chen (Stad. vesiculosum) übergeht und schließlich zur typischen Pockenpustel (Stad pustulosum) mit zentraler Nabelung (Nekrose) heranreift Von der Mitte aus trocknet die Pustel später zu einer Kruste ein Diese Krusten sitzen fest auf und fallen bei der Vakzineinfektion früher ab als bei der Kuhpockeninfektion Bei letzterer reichen die zentralen Nekrosen auch tiefer in das Bindegewebe, wodurch die Pusteln flacher wirken Häufig zeigen die originären Kuhpocken einen hämorrhagischen Einschlag Die Krusten erscheinen bei ihnen deshalb auch dunkler, oft blauschwarz Das Krankheitsbild bei der Vakzineinfektion der Rinder verläuft akut, klingt aber rasch ab Bei der Kuhpockeninfektion zieht sich der Prozeß mehr in die Länge

Puntigam und *Berger* haben über das Verhalten des weißen Blutbildes, *der Serumeiweißkörper und des Cholesterinspiegels bei der experimentellen* Vakzine- und Kuhpockeninfektion gearbeitet Der Verlauf der Kurve der neutrophilen Granulozyten ist bei beiden Infektionen, abgesehen von einer geringen zeitlichen Verschiebung, ziemlich gleich Das Gesamtcholesterin zeigt im Serum der kuhpockeninfizierten Rinder eine geringgradigere Abnahme als bei der Vakzineinfektion Auch die Beeinflussung des Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrindensystems ist bei den originären Kuhpocken wesentlich schwächer

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Krankheitsbildern ist die *natürliche* Infektion der Rinder mit originärem Kuhpockenvirus in der Regel von einer *Generalisierung* begleitet Es kommt zu einer schweren Allgemeinerkrankung mit hohem Fieber, die vor allem durch die Vermehrung des Virus in den inneren Organen bedingt ist Daneben entwickelt sich der Pockenausschlag am Euter, an den Zitzen, am Skrotum, seltener an anderen Stellen des Hautorgans Auch die Mundschleimhaut kann beteiligt sein (ulzerative Stomatitis)

Die schwere Form der originären Kuhpocken neigt, wie schon erwähnt, zu epidemischer Verbreitung, während die zufällige Übertragung über das Hautorgan dann den obenbeschriebenen Charakter der experimentellen Infektion annimmt und auf lokale Ausbreitung beschränkt bleibt Im Weidebetrieb kann dann auch einmal ein größerer Tierbestand befallen werden

Über eine Vakzineenzootie unter den Rindern eines mecklenburgischen Dorfes berichteten *Otte* und *Mochmann* Ein Kind, das zum zweiten Male gegen Pocken geimpft worden war, übertrug beim Melken das Vakzinevirus auf Kühe Durch gemeinsames Weiden auf der Gemeindekoppel verbreiteten sich die Vakzinepocken auf zahlreiche Rinder des Dorfes

Das originäre Kuhpockenvirus kann vom Rind auf den Menschen übergehen Es sind schwere Verlaufsformen beschrieben worden (*Dosch* und *Moritsch*), auch Enzephalitiden wurden beobachtet (*Uerlinde*)

Die Diagnose der Pockenerkrankung des Rindes kann nach den klinischen Erscheinungen, histopathologisch (gleiches Bild wie bei den Menschenpokken, Einschlußkörperchen), durch die Isolierung und Züchtung des Virus



Abb 43
Vakzineinfektion beim Rind (schematisch)



Abb 44
Pferdepocken (schematisch)



Abb 45
Mäusepocken

und serologisch (Hämagglutinationshemmung) gestellt werden Eine Differenzierung zwischen Vakzine- und originärem Kuhpockenvirus ist möglich Auf die wichtigsten Kriterien wurde im virologischen Abschnitt eingegangen.

Differentialdiagnostisch kommen bei der Pockenerkrankung der Rinder Stomatitis papulosa, Stomatitis vesicularis, pseudoaphthöse Stomatitis und eventuell auch Maul- und Klauenseuche in Betracht

Die Büffelpocken

Auch die Pocken der Büffel scheinen ätiologisch nicht einheitlich zu sein Hauptsächlich dürften sie durch das Vakzinevirus verursacht werden Man hat jedoch auch mit Infektionen durch das originäre Kuhpockenvirus, vielleicht auch durch das Variolavirus zu rechnen

Nach *Ramak-Rishnan* zeigten Kreuzimmunitätsteste mit Virus das aus einer Pockenepidemie von Büffeln in Indien herausgezüchtet wurde, bei Büffeln, Affen und Kaninchen eine Identität mit dem Vakzinevirus an Da jedoch zwischen dem Vakzine-, Variola- und Kuhpockenvirus eine Kreuzimmunität besteht, ist das tatsächliche ätiologische Agens hierdurch nicht sicher zu finden. *Maqusood* berichtet über eine generalisierte Form von Büffelpocken in West-Pakistan, die durch 2–3 Wochen persistierende Mastitiden und Ulzera kompliziert wurde Alle Fälle waren mit Ausbrüchen von Variola bei Menschen vergesellschaftet.

In der Regel verlaufen die Büffelpocken jedoch wie die Pocken der Rinder verhältnismäßig milde und beschränken sich auf lokale Veränderungen

Die Pferdepocken

(Abb 44)

Der Erreger der Pferdepocken ist mit dem Vakzinevirus identisch Wieweit auch das originäre Kuhpockenvirus mitbeteiligt ist ist noch unsicher

Der Pockenausschlag tritt an der Fesselbeuge (vesikulo-papulöses Hautexanthem) oder an der Mundschleimhaut auf Gelegentlich sind auch mehrere Stellen gleichzeitig betroffen Die Pockenerkrankung der Mundschleimhaut hat man früher als „ansteckende, pustulöse Mundentzundung" (Stomatitis pustulosa contagiosa) bezeichnet

Unter natürlichen Verhältnissen greift die Krankheit von Pferd zu Pferd über, aber sie kann auch auf Kühe und Menschen und umgekehrt von diesen auf Pferde übertragen werden

Die Inkubationszeit beträgt 5 bis 8 Tage Mit dem Fieber entstehen die typischen Pockenblasen an der Mundschleimhaut und an der Fesselbeuge Der Pockenausschlag kann auf Nase Augen, Lippen, Geschlechtsorgane und Schenkel übergreifen Aus den Blasen entwickeln sich Pusteln, die regelmäßig vereitern und in Geschwüre übergehen Der Verlauf ist meist gutartig

Die Diagnose der Pferdepocken erfolgt wie bei den Rinderpocken Eine spezifische Bekämpfung gibt es nicht. In größeren Pferdebeständen, die von der Seuche bedroht sind, kann prophylaktisch geimpft werden Für die Impfung eignet sich Rinder-Dermovakzine (Pockenschutzimpfstoff des Menschen). Die Impfung erfolgt kutan, seitlich am Hals Ist die Krankheit seuchenhaft ausgebrochen, sind die erkrankten Tiere zu töten

Die Kaninchenpocken (rabbit-pox)

(Abb 46)

Sie kommen sporadisch wie auch epidemisch vor Große Seuchenausbrüche sind aus Amerika bekannt. Die Kaninchenpocken sind hoch kontagiös Sie wurden als Spontaninfektion von *Levaditi* und *Sanchis-Bayarri* (zitiert bei *Dumas)* unter Kaninchenbeständen beobachtet, die in Pferdeställen untergebracht waren



Abb 46 Kaninchenpocken

Aus DUMAS Les Animaux de Laboratoire, Collection de l'Institut Pasteur, Éditions Medicales Flammarion, Paris

Wahrscheinlich handelt es sich bei den Kaninchenpocken um eine sogenannte *„bösartige" Vakzineinfektion, die durch Aufnahme* von hochvirulentem Virus über den Respirationstrakt zustande kommt Das Virus läßt sich gut in bebrüteten Hühnereiern züchten und ist durch einen hämorrhagischen Einschlag charakterisiert Es besteht Kreuzimmunität gegenüber dem Vakzine- und Kuhpockenvirus In seiner Antigenstruktur scheint es dem Vakzinevirus aber näherzustehen Nach Kaninchenpocken ist das Tier nicht mehr empfänglich für Vakzine, jedoch ist ein vakziniertes Kaninchen nicht absolut geschützt gegen eine Infektion mit dem Kaninchenpockenvirus

Nach *Levaditi* und *Sanchis-Bayarri* sind Kaninchenpocken und Vakzine identisch *Pearce* und Mitarbeiter (Literatur bei *Dumas*) sind der Ansicht, daß es sich bei dem Kaninchenpockenvirus um ein mit dem Vakzinevirus zwar verwandtes, jedoch selbständiges Virus handelt Nach unseren Erfahrungen stimmen das Kaninchenpockenvirus und die Neurolapine in vielen Eigenschaften überein Ersteres ist leicht übertragbar, letzteres nicht Es scheinen drei Kriterien für das Zustandekommen von Kaninchenpocken verantwortlich zu sein 1 empfängliche Tiere, 2 hochvirulentes Vakzinevirus, 3 Aufnahme des Virus über den Atmungsweg und Haften des Virus

Die Inkubationszeit der Kaninchenpocken beträgt 5–9 Tage Das Tier verliert dann den Appetit und bekommt Durchfälle Die charakteristischen Symptome sind in erster Linie eine uni- oder bilaterale Blepharitis, aus der sich eine Konjunktivitis, Keratitis und Iridozyklitis entwickeln kann 1–2 Tage später treten an der Haut der Ohren, auf der Bauch- und Rückenhaut und am Skrotum Flecken auf, die zu harten roten, wenig erhabenen Papeln von etwa 1 cm Durchmesser heranwachsen Ein Genitalödem sowie eine Orchitis können sich anschließen Auch Schleimhautsymptome mit Ulzerationen treten auf *Die Hauteffloreszenzen bilden sich niemals zu Bläschen oder Pusteln um* In perakuten Fällen fehlt in der Regel jeglicher Pockenausschlag (septikämische Form)

Die Mortalität der Kaninchenpocken ist ungewöhnlich hoch, unter jungen Tieren 70 %, bei den erwachsenen Tieren 30–40 %

Die Mäusepocken — infektiöse Ektromelie

(Abb 45)

Die Ektromelie ist eine erstmals von *Marchal* beschriebene, bei Mäusen stark verbreitete Pockenkrankheit Sie ist sehr kontagiös Man kennt drei Verlaufsformen die akute und perakute Erkrankung, die chronische Erkrankung und die *latente Infektion Letztere* scheint die Regel zu sein Die meisten Mäusezuchten sind latent verseucht Unter bestimmten Bedingungen (Provokation) kommt die Seuche hoch und kann dann große Epizootien verursachen Mit Ektromelie verseuchte Mäusezuchten sind für alle Virusarbeiten ungeeignet

Der Erreger verfügt über gemeinsame antigene und immunogene Komponenten mit dem Variola-, Vakzine- und Kuhpockenvirus Es besteht zwischen diesen Viren eine gegenseitige Kreuzneutralisation und Kreuzimmunität Diese Erreger bilden eine verhältnismäßig einheitliche Untergruppe der Pockenviren Biologisch lassen sie sich jedoch gut voneinander unterscheiden Die Methode der Wahl ist dabei die Differenzierung durch Züchtung im Hühnerembryo (*Herrlich* und *Mayr*) In Gewebekulturen von Mausefibroblasten vermehrt sich das Virus mit charakteristischem, zytopathogenem Effekt (*Diefenthal* und *Habermehl*), ebenfalls in Hela- und ähnlichen Zellen menschlichen Ursprungs

Die akute Erkrankung tritt mit Veränderungen an den Extremitäten, am Schwanz und am Kopf oder auch ohne jegliche äußere Erscheinungen in einer sogenannten „septikämischen" Form auf. Die charakteristischen Symptome sind Schwellung, Abschnürung und Verlust der Extremitäten und des Schwanzes, Schwellungen am Kopf, besonders um die Schnauze und am Kiefer. Man spricht von einem „Mumpsgesicht". Die akute Erkrankung ist eine zyklische Virusinfektion. Die Arbeiten *Fenners* über die Pathogenese der Mäusepocken wurden für viele andere Virusinfektionskrankheiten richtungweisend. *Akut erkranken besonders die jungen Mäuse, die noch nicht* durchseucht sind, oder empfängliche Tiere, die in eine verseuchte Population kommen. Die Todesraten sind hoch.

Die chronische Erkrankung lokalisiert sich hauptsächlich an den Extremitäten, am Schwanz und am Kopf. Meist sind es ältere Tiere. Todesfälle sind nicht häufig.

Die wichtigste *Differentialdiagnose* stellen *Bißverletzungen* dar, nach denen ebenfalls die Extremitäten und der Schwanz abfallen können, und die häufig auch borkige, knollige Auftreibungen hervorrufen, die den Anfangsstadien der Mäusepocken gleichen. *Daneben kommen bakterielle Septikämien* differentialdiagnostisch in Frage.

Die natürliche Übertragung erfolgt in erster Linie durch Bisse und durch gegenseitiges Kratzen. Eine Übertragung über den Respirationstrakt wird diskutiert.

Histopathologisch gleichen die Veränderungen denen bei den anderen Pocken.

Die Diagnose ist klinisch, licht- und elektronenmikroskopisch (Elementarkörperchen), histologisch (Einschlußkörperchen), serologisch (Neutralisation, KBR und HAH) mit Vakzinevirusantigen und durch die Erregerisolierung besonders aus Leber und Milz, möglich. Bei der akuten Form ist die Prognose ungünstig.

Die Bekämpfung der Ektromelie erfolgt am zweckmäßigsten durch Tötung der infizierten Populationen und durch virusfreie Aufzucht in Isolierstallungen. Daneben ist eine prophylaktische Schutzimpfung mit Vakzinevirusimpfstoffen möglich. Am besten eignet sich hierfür eine Rinder- oder Schafdermovakzine. Das Pulpamaterial wird 1:100 verdünnt und in einer Menge von 0,5 ml pro Tier dreimal subkutan in einem Intervall von 4 Tagen verimpft. Der Impfschutz dauert 6–9 Monate. Später läßt er nach. Nach 21 Monaten ist die Immunität erloschen. Derartig immunisierte Mäuse sind für andere Viren noch voll empfänglich.

Neben der Impfung mit lebendem Vakzinevirus empfiehlt *Konosh* eine prophylaktische Vakzinierung mit Formalinvakzine aus Laborektromeliestämmen. Man verwendet hierzu am besten Leber von ektromelieinfizierten Mäusen. Das Virus wird mit 0,2 % Formalin bei 5 °C über 10 Tage inaktiviert.

wobei die Inaktivierungsgemische täglich geschüttelt werden Die Impfdosis pro Tier beträgt 0,5 ml Die Impfung wird ebenfalls subkutan dreimal in Abständen von 4 Tagen vorgenommen Auch diese Formalinvakzine soll einen 100%igen Schutz verleihen

Die Pocken der Schweine

(Abb 47 u 48)

Beim Schwein werden als „Pocken" verschiedene pockenartige Erkrankungen angesprochen Nicht alle gehen auf die gleiche Ursache zurück Neben „Schweine- und Ferkelpocken" ist ein „pockenartiger Ausschlag der Ferkel" bekannt. Besonders unter diesem Namen können sich pockenartige Hauterkrankungen (Ekzeme) verbergen, die sich nicht übertragen lassen

Im allgemeinen versteht man aber auch beim Schwein unter Pocken eine verhältnismäßig einheitliche Gruppe von typisch verlaufenden akuten fieberhaften, ansteckenden Erkrankungen, die charakterisiert sind durch einen Ausschlag auf der Haut und z T an den Schleimhäuten, der sich aus einer maculo-papulösen zur pustulösen Form entwickelt und durch Viren hervorgerufen wird, die sich biologisch in ein sehr einheitliches System einordnen lassen

Für die virusbedingten Pockenerkrankungen des Schweines werden zwei verschiedene Erreger verantwortlich gemacht, das *Vakzinevirus* und ein *„originäres" (sui generis)* oder *„echtes" Schweinepockenvirus* Die Vakzine-Pockenerkrankung tritt bei Schweinen jeglichen Alters auf während sich die originären Schweinepocken mehr auf Ferkel beschränken Die Infektion mit dem Vakzinevirus läuft stets sehr stürmisch und schnell ab Nach wenigen Tagen ist der Krankheitsprozeß abgeschlossen, die Tiere gesunden und gedeihen normal Bei den originären Schweinepocken fehlen die stürmischen Initialerscheinungen, die Krankheit entwickelt sich langsam zieht sich dafür aber mehr in die Länge und belastet auf die Dauer das Tier stärker

In der älteren Literatur findet man Hinweise, wonach Erkrankungen an Schweinepocken auch durch das Kuhpocken- und Variolavirus hervorgerufen wurden

Nach unseren Erfahrungen dürfte sowohl das Kuhpocken- als auch das Variolavirus unter natürlichen Verhaltnissen für eine Pockenerkrankung der Schweine jedoch nur wenig Bedeutung haben

Schließlich wurde früher mehrfach noch eine Empfänglichkeit der Schweine für die Erreger der Schaf- und Ziegenpocken erwähnt Nach *Marek, Manninger* und *Mócsy* lassen sich dafür aber keine stichhaltigen Beweise erbringen Weitere Untersuchungen sind notwendig

Faßt man alle Gesichtspunkte kritisch zusammen, so wird die *Pockenerkrankung der Schweine bevorzugt durch das Vakzine- und originäre Schweinepockenvirus erzeugt*

Beide Viren besitzen viele gemeinsame Eigenschaften Die wesentlichsten sind: Größe, Gestalt und Aufbau der Elementarkörperchen, Ablauf der Virussynthese aus inselartigen, feingranulierten Bezirken im Zytoplasma, den sogenannten Viroplasmazonen, über „leere Kugeln" bis zum reifen, kompakten Viruselementarkörperchen, Bildung von echten, azidophilen, zytoplasmatischen Einschlußkörperchen, charakteristische proliferative und degenerative Prozesse am Orte der Virusvermehrung, die zur typischen Pockenpustel mit zentraler Nabelung führen, biphasisches Krankheitsbild mit Pustelausschlag am ganzen Körper, prognostisch günstiger Verlauf

Bei allem Gemeinsamen unterscheiden sich die beiden Erreger aber durch viele Eigenschaften stets reproduzierbar voneinander Zunächst weichen die beiden Pockenerkrankungen des Schweines in der Entstehung und im Verlauf der einzelnen Krankheitsphasen erheblich voneinander ab (Tabelle 23). Diese Unterschiede manifestieren sich klinisch, histologisch, serologisch und immunologisch Darüber hinaus ergeben sich feste und verwertbare Differenzen in den biologischen Eigenschaften der Erreger selbst Während sich das Vakzinevirus durch ein breites Wirtspektrum auszeichnet und in den kleinen Versuchstieren, wie Kaninchen, Meerschweinchen, infantile Maus und Küken, *stets sehr gut zur Vermehrung gebracht werden kann, beschränkt* sich das originäre Schweinepockenvirus ausschließlich auf das Schwein Das Vakzinevirus läßt sich im bebrüteten Hühnerei auf der Chorioallantoismembran regelmäßig in fortlaufenden Passagen züchten, das Schweinepockenvirus nicht Die Züchtungsversuche in verschiedenen Gewebekulturarten verlaufen ähnlich Das Vakzinevirus vermehrt sich in Nierenkulturen vom Schwein, Rind, Hammel, Reh und von der Maus Das originäre Schweinepockenvirus geht nur in Schweinenierenkulturen an, verliert aber mit zunehmenden Passagen laufend an Virulenz für die Kultur (*Mayr*)

Histopathologisch ist interessant, daß bei der Infektion mit originärem Schweinepockenvirus in den Kernen der infizierten Zellen regelmäßig mehr oder weniger große Vakuolen auftreten, die man bei der Vakzineinfektion niemals beobachtet Bei letzterer sind die Kerne stets unverändert Die Vakuolenbildung in den Kernen bei der originären Schweinepockenerkrankung kann als wichtiges Differentialdiagnostikum zwischen den beiden Viren benutzt werden (*Reczko*)

Zwischen dem *Vakzinevirus* und dem *originären Schweinepockenvirus* besteht im Kreuzversuch *keine schützende Wirkung* Das gleiche gilt für die im Verlaufe einer Vakzine- bzw Schweinepockenerkrankung auftretenden virusneutralisierenden Serumantikörper Vakzineimmunseren neutralisieren nicht das originäre Schweinepockenvirus und umgekehrt Schweinepockenimmunseren nicht das Vakzinevirus

Mit Hilfe der Präzipitationsreaktion läßt sich eine antigene Komponente nachweisen, die in beiden Viren vorkommt und serologische Kreuzreaktionen unter bestimmten, quantitativen V[illegible]

...e bei der kutanen Infektion der Schweine mit originärem Schweinepocken-, mit Vaccinia- und Kuhpockenvirus

Tabelle 21

(nach Mayr)

Virus	Inkubationszeit (Tage)	Angehen der Infektion	Titer im Schwein (−log 10)	Stad. papulos	Pockenbildung: Stad. vesiculos	Stad. pustul.	Stad. crustos	Titer der Pusteln (−log 10)	Sekundärpocken: Verlauste Schweine	nicht verlauste Schweine	Allgemeiner Verlauf	Prognose	Fortführung in Passagen
Originäres Schweinepockenvirus Titer 10−[illegible]	4-7	sehr gut	6,8	2-4 Tage	wird nicht beobach.	6-8 Tage	2-3 Woch.	7,0-7,2	13 bis 18 Tag regelm. üb. ganz Körper	10 bis 18 Tag. n. regelm. üb. ganz Körper	Verzög. Krankheitsverlauf, Tiere werden erst mit der Zeit mehr und mehr krank, Genesung lange.	günst	gelingt, Verlauf wie 1. Pass.
Vaccinavirus Titer 10−6,5	2	sehr gut	5,0	1 Tag	1-2 Tage	2 Tage	3-7 Tage	6,0-6,5	fehlen	fehlen	Stürmische Allgemeinerscheinungen während des Pustelstadiums, rasche Rückbildung und Genesung	günst	gelingt, Verlauf wie 1. Pass.
Kuhpockenvirus Titer 10−6,1	4-5	schl.	2,8	1 Tag	1 Tag	fehlt	2-3 Tage	0,2	fehlen	fehlen	Keine Allgemeinerscheinungen	günst	gelingt nicht

Tabelle 23

Unterschiede bei der kutanen Infektion der Schweine mit originärem Schweinepocken-, mit Vaccinia- und Kuhpockenvirus

(nach Mayr)

Virus	Inkubationszeit (Tage)	Angehen der Infektion	Titer im Schwein (— log 10)	Pockenherdbildung				Titer der Pusteln (— log 10)	Sekundärpocken		Allgemeiner Verlauf	Prognose	Fortführung in Passagen
				Stad. papulos	Stad. vesiculos	Stad. pustul	Stad. crustos		Verlauste Schweine	nicht verlauste Schweine			
Originäres Schweinepockenvirus Titer $10^{-6,8}$	4-7	sehr gut	6,8	2-4 Tage	wird nicht beobach	6-8 Tage	2-3 Woch	7,0–7,2	13 bis 18 Tag, regelm., üb. ganz Korper	16 bis 18 Tag, n regelm., üb. ganz. Korper	Verzog. Krankheitsverlauf, Tiere werden erst mit der Zeit mehr und mehr krank, Genesung langs.	günst	gelingt, Verlauf wie 1. Pass.
Vacciniavirus Titer $10^{-6,3}$	2	sehr gut	5,9	1 Tag	1-2 Tage	2 Tage	5-7 Tage	6,0—6,5	fehlen	fehlen	Sturmische Allgemeinerscheinungen während des Pustelstadiums, rasche Ruckbildung und Genesung	gunst	gelingt, Verlauf wie 1. Pass.
Kuhpockenvirus Titer $10^{-6,1}$	4-5	schl	2,8	1 Tag	1 Tag	fehlt	2-3 Tage	0,2	fehlen	fehlen	Keine Allgemeinerscheinungen	gunst	gelingt nicht

Tabelle 24:

Unterschiedliche Bildung von Antikörpern und Immunität bei Schweinen nach Infektion mit Vaccinia- und originärem Schweinepockenvirus (nach Mayr)

Infizierungsmodus	Virus	Art der Reaktion	Antikörper- und Immunitätsbildung in Tagen										
			6.	7.	8.	14.	17.	18.	20	22	34.	72.	105
kutan	Vaccinia-virus	HAH 1:	0	0	64	128	256	256	512	512	64	16	16
		PR	0	0	++	+ ++ +	+ ++ ++	+ ++ ++	+ ++ ++	+ +++ +	+ +++ +	+	+
		Imm R.			a-b	a	a	a	a	a	b	b	b
	Schweine-pocken-virus	HAH	Das Virus besitzt keine hämagglutinierenden Eigenschaften										
		PR	0	0	0	0	±	++	++ +	++ ++	++ ++	+	0 +
		Imm R						c	b	a	a	b	b-c
intravenös	Vaccinia-virus	HAH 1:	0	8	32	256	512	512	512	256	64	32	16
		PR	0	±	+	+ ++ +	+ ++ ++	+ ++ ++	+ +++ ++	+ +++ ++	+ ++ +	++	+
		Imm R		c	a-b	a	a	a	a	a-b	b	b	b
	Schweine-pocken-virus	HAH	Das Virus besitzt keine hämagglutinierenden Eigenschaften										
		PR	0	0	0	0	0	0	++	++ ++	++ ++	+	0 +
		Imm R						c	c	a	a	b	b-c

Zeichenerklärung HAH = Hämagglutinationshemmungsreaktion

PR Präzipitationsreaktion

Imm R = Immunitätsreaktion

a = Impfung ging nicht an

b = Knötchenreaktion

c = Pustelreaktion mit beschleunigtem Verlauf

d = Pustelreaktion vom Verlauf der Erstimpfung



Abb 47 Originäre Schweinepocken (generalisierter Ausschlag)



› 48 Vakzineinfektion beim Schwein
ralisierter Ausschlag nach intravenöser
mpfung mit großen Virusmengen)



Abb 49 Ziegenpocken (Euter)

Die im Vakzine- und Schweinepockenvirus eingebaute, einheitliche, antigene Komponente ist auch in der komplexen, antigenen Struktur des Variola- und Kuhpockenvirus verankert. Die für die Spezifität determinante Gruppe scheint aber nur sehr schwach antigen wirksam zu sein. Im Präzipitationstest mit Hilfe des Agardiffusionsverfahrens reagieren einfache Immun- und Rekonvaleszentenseren gewöhnlich negativ. Positive Kreuzreaktionen treten regelmäßig erst bei Verwendung von starken Hyperimmunseren auf. Dabei ist interessant, daß die Schweinepockenhyperimmunseren stärker mit den heterologen Pockenantigenen reagieren als umgekehrt die Vakzinehyperimmunseren mit dem Schweinepockenantigen (*Mayr*).

Für die serologische Differentialdiagnose ist die *Hämagglutinationshemmungsreaktion* wichtig. Während das Vakzinevirus hämagglutinierende Eigenschaften besitzt, *entwickelt das Schweinepockenvirus diese nicht*. Der positive oder negative Ausfall dieser Reaktion ist also ein einfacher Test, um zu entscheiden, welche Infektion vorliegt (Tabelle 24).

Die Schafpocken (Sheep-pox)

Die Schafpocken treten überwiegend epidemisch mit schweren Allgemeinerscheinungen auf. Sie ähneln klinisch in vielem den Menschenpocken. Meist erkranken die Tiere an generalisierten Pocken mit heftigem Fieber, wobei sich das typische vesiculo-papulöse Exanthem über den ganzen Körper ausbreitet. Besonders gefährdet sind die Lämmer. Wie bei der Variola variiert das Krankheitsbild sehr stark. Es werden leichte, schwere und atypische Verlaufsformen beobachtet. Dabei scheint eine Beziehung zur Jahreszeit zu bestehen. Im Sommer, beginnend im Mai, ist die Erkrankung nur sehr milde, während im Winter, ab Dezember, die Pocken sehr schwer verlaufen.

Der Erreger der Schafpocken ist ein *originäres Pockenvirus*, das sich fast ausschließlich auf das Schaf beschränkt. Mit den Vakzine-, Variola-, Kuhpocken- und Mäusepockenviren, die immunologisch eine verhältnismäßig einheitliche Untergruppe der Pockenviren bilden, besteht *keine Kreuzimmunität und keine Kreuzneutralisation*. Auch zu den Geflügelpockenviren besteht immunisatorisch keine Beziehung. Dagegen wird eine Beziehung zwischen dem Schafpocken- und Ziegenpockenvirus diskutiert. *Grimpret, Kolaysi* und Mitarbeiter und *Slagsvold* konnten Schafe mit Ziegenpockenvirus infizieren. Es gelang ihnen auch, Schafe gegen Schafpocken mit einer Vakzine aus Ziegenpockenvirus zu immunisieren. Nach *Bennet* und Mitarbeitern und nach *Lall, Singh* und *Singh* geht das Schafpockenvirus nicht an Ziegen an, und Ziegenpocken immunisieren auch nicht gegen Schafpokken. In jüngster Zeit haben *Rafyi* und *Ramyar* (1959) erneut über dieses Problem gearbeitet. Nach ihnen lassen sich Ziegen mit Schafpockenvirus nicht gegen Ziegenpocken immunisieren. Umgekehrt schützt jedoch eine Impfung mit Ziegenpockenvirus Schafe gegen eine nachfolgende Infektion mit Schaf- und Ziegenpockenvirus.

Die Beziehung des Schafpockenvirus zu den anderen Vertretern der Pokkengruppe ist noch nicht untersucht

Die Schafpocken sind vor allem im Sudosten von Europa und in Ägypten verbreitet

Außer auf Ziegen laßt sich das Schafpockenvirus auf keine andere Tierart übertragen. Vereinzelt glaubte man eine Übertragung auf Pferde und Esel beobachtet zu haben Neuerliche Versuche an jungen und erwachsenen Pferden und Eseln verliefen aber durchaus negativ

Alle Schafrassen sind für das Virus empfänglich, jedoch bestehen für die einzelnen Schafrassen verschieden virulente Stämme Das persische Schafpockenvirus ist z B für die Schafe in Ägypten nur schwach virulent, so daß man in Ägypten den persischen Schafpockenstamm zur Vakzination der Schafe verwenden kann

Die natürliche Infektion erfolgt bei den Schafpocken direkt von Tier zu Tier durch Inhalation Möglichkeiten der indirekten Übertragung geben verseuchte Stallungen und Weiden

Die Inkubationszeit beträgt 6—8 Tage Die Krankheit beginnt mit Temperaturanstieg, Nasen- und Augenausfluß Die Augenlider sind geschwollen und die Bindehäute gerötet 1—2 Tage später brechen die Pocken am ganzen Körper aus Die Temperatur sinkt dann etwas ab, um mit dem Übergang der Pocken in das Pustelstadium wieder anzusteigen Hierdurch entsteht eine variolatypische Fieberkurve Die einzelnen Stadien der Pockenherdentwicklung gleichen denen bei den anderen Pocken Durch Sekundärinfektionen wird die Erkrankung kompliziert Die Pocken der Schleimhaut verlaufen atypisch, da wegen der Zartheit des Epithels einzelne Stadien nicht voll ausgebildet werden Kleine Erosionen und Ulcera sind charakteristisch Mastitiden werden häufig beobachtet Im allgemeinen erkranken die Lämmer schwerer als die erwachsenen Tiere Die Krankheit dauert etwa 3—4 Wochen, die Sterblichkeit schwankt zwischen 2 und 50 % Bei Lämmern kann sie bis zu 80 % betragen Bei der generalisierten Pockenform vermehrt sich der Erreger außer in der Haut und in den Schleimhäuten besonders stark in den inneren Organen Bei der Zerlegung findet man eine Entzündung der Schleimhäute des Respirations- und Digestionstraktes In den Lungen kommt es zu Pockenknötchen Histopathologisch gleicht der Krankheitsprozeß dem der anderen Pocken

Man unterscheidet im einzelnen folgende Verlaufsformen Als normale Form gilt die *Variola confluens* Als leichte Formen kennt man die *Variola ovina sine exanthemate* und die *Variola compressae* (Steinblattern, Warzenpocken) Als schwere Verlaufsformen gelten die *Variola ovina haemorrhagica-pustulosa s nigra* und die *Variola ovina gangraenosa* (Brand- oder Aaspocke)

Die *Diagnose* wird nach den klinischen Erscheinungen und der Epizootologie, licht- und elektronenmikroskopisch (Elementarkorperchen), histopathologisch (Einschlußkörperchen) und durch den Übertragungsversuch gestellt

den Geflügelpocken bestehen ebenfalls keine immunologischen Beziehungen. Die Stellung des originären Ziegenpockenvirus zu dem originären Schweinepockenvirus ist noch nicht geklärt. Eine Übertragung des originären Schweinepockenvirus auf Ziegen ist nicht gelungen (*Mayr*), umgekehrt kann man das Ziegenpockenvirus nicht auf Schweine übertragen. Experimentell läßt sich das Ziegenpockenvirus auf Schafe durch Inokulation verimpfen, haftet aber sonst nicht. Der Übertragungsversuch gelingt auch nicht regelmäßig. Die Infektion beim Schaf verläuft viel milder als bei der Ziege und bleibt stets auf den Inokulationsort beschränkt. Mit Ziegenpockenvirus geimpfte Schafe sind nach *Rafyi* und *Ramyar*, *Grimpret*, *Kolayli* und Mitarbeitern und nach *Slagsvold* gegen eine Reinfektion mit Schafpockenvirus immun, während sich umgekehrt Ziegen, wie schon gesagt, nicht mit Schafpockenvirus gegen Ziegenpocken immunisieren lassen. Nach *Bennet* und Mitarbeitern, *Lall*, *Singh* und *Singh* geht das Schafpockenvirus nicht bei der Ziege an. Weiter ist die Beziehung des Ziegenpockenvirus zum Virus der ansteckenden, pustulösen, nekrotisierenden Hautentzündung der Schafe und Ziegen (*Pustulardermatitis, Ekthymavirus*), das ebenfalls zur Pockengruppe gehört, studiert worden. Nach *Bakos* und *Brag* steht das Ziegenpockenvirus in keiner immunologischen Beziehung zu dem Virus der Pustulardermatitis der Schafe und Ziegen. Weder im Immunisierungs- noch im Neutralisationsversuch reagierten die beiden Viren kreuzweise miteinander. Demgegenüber schreiben *Bennet* und Mitarbeiter, daß das Virus der Ziegenpocken gegen Ekthyma immunisiert, umgekehrt sei das jedoch nicht möglich. Die Autoren meinen, daß „the two viruses are therefore closely related, goatpox possessing at least one antigenic factor that contagious pustular dermatitis lacks".

Faßt man alle bisherigen Befunde zu diesem Thema kritisch zusammen, so scheint das originäre Ziegenpockenvirus ein biologisch und immunologisch *selbständiges Pockenvirus* zu sein. Unter natürlichen Verhältnissen beschränkt es sich fast ausschließlich auf die Ziege. Schafe, die mit pockenkranken Ziegen ständig in Kontakt kamen, Pferde, Kühe, Hunde und sonstige Haustiere blieben von den Ziegenpocken verschont. Dagegen wurden in ziegenpockenverseuchten Beständen bei Personen, die mit kranken Ziegen beschäftigt waren, an Händen und Armen pockenähnliche Ausschläge beobachtet, die nicht ansteckend waren. Die Personen waren als Kinder gegen Pocken geimpft worden.

Die durch das *Vakzinevirus hervorgerufene Pockenkrankheit der Ziegen* verläuft ähnlich wie die Vakzineerkrankung beim Rind. Sie ist meist örtlich lokalisiert und stets harmlos. Im folgenden wird deshalb nur auf die originären Ziegenpocken weiter eingegangen.

Die originären Ziegenpocken sind eine fieberhafte Allgemeininfektion. Gewöhnlich verläuft die Erkrankung milde. Es kommen jedoch auch schwere Verlaufsformen vor, die eine hohe Letalität zeigen. In Zentralasien traten 1957 die Ziegenpocken in einer generalisierten, sehr schweren Form auf.

Etwa 80 % der Farmen waren infiziert. Die Sterblichkeit betrug 18,9 %. Demgegenüber beschrieben *Bakos* und *Brag* einen sehr milde verlaufenden Seuchenzug in Schweden.

Die Angaben über die *Inkubationszeit* sind unterschiedlich. Unter natürlichen Verhältnissen kann sie bis zu 17 Tagen betragen. In der Regel dürfte sie jedoch kürzer sein und zwischen 3 und 8 Tagen liegen. Die *Krankheit* beginnt mit Fieber zwischen 40 und 41 ° C. Einige Tage später erscheinen grau-rote, etwa 3–4 mm große Papeln an den Lippen und am Euter samt den Zitzen, die sich in Bläschen und dann in Pockenpusteln umwandeln. Die Bläschen enthalten eine klare Lymphe, in der sich massenhaft Elementarkörperchen (*Herzberg*-Färbung) nachweisen lassen. Die Pusteln zeigen eine zentrale Nekrose. Nach ihrem Platzen entstehen nässende Erosionen bzw. Geschwüre, die zuweilen von braunen Borken bedeckt sind. Bei normalem Verlauf trocknen die Pusteln rasch ein und fallen etwa 5–8 Wochen später ab. Es bleiben dann helle, pigmentfreie Narben zurück. Ausnahmsweise treten die Pusteln auch an der Vulva, am Rande des Augenlides, an Stellen des Schwanzes auf. An den Lippen bevorzugen die Pocken meistens die Übergangsstelle zwischen Haut und Schleimhaut. In schweren Fällen werden der Mund und die Zunge befallen. Hier kommt es dann oft zu Ulcera mit papillomähnlichen Wucherungen von Granulationsgewebe. Neben Affektionen des Respirationstraktes ist auch Verwerfen beobachtet worden. Als weitere Komplikationen können Sekundärinfektionen zu den Pockenpusteln hinzutreten, häufig entwickeln sich dann schwere Euterentzündungen, vor allem *wenn Sekundärinfektionen an den Zitzenspitzen auftreten.*

Der Allgemeinzustand ist bei normalem Verlauf meistens gut. Manchmal sind die Tiere matt und magern ab. Die Milchproduktion ist verringert. Die Krankheit befällt Ziegen in jedem Alter, Zicklein sowie Tiere im Laktationsstadium erkranken leichter.

Pathogenetisch handelt es sich bei den Ziegenpocken um eine zyklische Infektionskrankheit mit Generalisation des Virus über den ganzen Körper.

Histopathologisch ist auffällig, daß im Gegensatz zu allen anderen Pockenkrankheiten bei den originären Ziegenpocken anscheinend nur sehr wenig Einschlußkörperchen ausgebildet werden. *Bakos* und *Brag* haben bei *experimentell infizierten Ziegen am 4.–7. Tag p. inf.* die Epithelzellen der Haut, Mundschleimhaut und Zunge mit Hämatoxylin-Eosin nach *Giemsa* bzw. *Mann* untersucht. Einschlußkörperchen wurden nicht gefunden. In den Epithelzellen von der Hornhaut infizierter Kaninchen ließen sich ebenfalls keine Einschlußkörperchen nachweisen. In eigenen Versuchen bei *experimentell infizierten Ziegen haben wir zahlreiche* Hautschnitte durchgemustert. In einzelnen Fällen fanden wir typische, intraplasmatische Einschlußkörperchen.

Epidemiologisch ist die hohe Kontagiosität der Ziegenpocken unter Ziegen bemerkenswert. Die Einschleppung des Virus in u[illegible] Bestände erfolgt oft durch Zukauf infizierter Tiere. In durc[illegible] [illegible]nden kann bei Geburt neuer Zicklein die [illegible] [illegible]t ausbrech[illegible] [illegible]ngs-

weg geht direkt von Tier zu Tier oder indirekt über verseuchte Stallungen und Weiden. Das Virus scheint in verseuchten Bezirken sehr lange, oft mehrere Monate, infektiös zu bleiben. Die Zahl der erkrankten Tiere im Verlaufe einer Seuche schwankt zwischen 5% und 100%. Die Ausscheidung des Virus erfolgt über die befallenen Haut- und Schleimhautbezirke und wahrscheinlich auch über den Respirationstrakt. Über die Ausscheidung des Virus durch Milch und Kot ist nichts bekannt.

Das Überstehen der Ziegenpockenerkrankung hinterläßt eine sehr fragliche Immunität, die nur gegen das homologe Virus schützt. Die Immunität ist nicht immer vollständig, zudem gibt es Ziegen, die keine Immunität ausbilden. Zweiterkrankungen werden deshalb immer wieder beobachtet. Neben der mangelnden Immunisierung zeigt das originäre Ziegenpockenvirus auch schlechte antigene Eigenschaften. Virusspezifische Serumantikörper lassen sich während der Erkrankung und in der Rekonvaleszenz nicht nachweisen. Nur im Serum von hyperimmunisierten Kaninchen und Ziegen treten nachweisbare Mengen von neutralisierenden, komplementbindenden und präzipitierenden Antikörpern auf.

Die *Diagnose* der originären Ziegenpocken erfolgt klinisch, mikroskopisch (Elementarkörperchen) und durch den Übertragungsversuch. Eine serologische Diagnose durch Antikörpernachweis ist nicht möglich (vergl. oben). Das Vakzinevirus läßt sich sehr leicht vom originären Ziegenpockenvirus unterscheiden. Es geht auf vielen Tieren an und ist leicht im bebrüteten Hühnerei, in der Gewebekultur, in der infantilen Maus usw. zu züchten. Das originäre Ziegenpockenvirus beschränkt sich dagegen auf die Ziege. Es läßt sich experimentell nur auf das Schaf, Renntier und gelegentlich das Kaninchen übertragen. Die Methode der Wahl bei der Differenzierung der beiden Viren ist die Beimpfung der Chorioallantoismembran des bebrüteten Hühnereis.

Wegen der schlechten immunisatorischen Verhältnisse bei der natürlichen Ziegenpockenerkrankung ist auch eine Schutzimpfung sehr problematisch. *Vannovski* empfiehlt eine Simultanimpfung. Verimpft wird lebendes Ziegenpockenvirus, das an Aluminiumhydroxyd adsorbiert ist, gleichzeitig mit Hochimmunserum. Da das Ziegenpockenvirus immunologisch selbständig ist und mit keinem anderen Pockenvirus eine Kreuzimmunität aufweist, ist auch eine Schutzimpfung mit einem anderen Pockenvirus nicht möglich.

Die Pocken der Affen

(Abb. 52)

Das Variolavirus ist auf Affen übertragbar, und schon von Beginn der virologischen Ära an hat man dieses Tier zu Übertragungsversuchen herangezogen (Literatur bei *Haagen*). Es war naheliegend, bei der leichten Empfänglichkeit des Affen auch an die Möglichkeit einer natürlichen Infektion zu denken.

Berichte über Affenepidemien erschienen zwar vereinzelt in der Literatur, doch gingen diese nicht über Vermutungen und allgemeine Hinweise hinaus. So berichtete 1922 *Bleyer* über eine Variolaepidemie unter den Affen im Urwald Brasiliens Eine milde Variolaepidemie bei Menschen verursachte eine schwere Seuche bei Affen Die Übertragung vermittelten Insekten Auch aus zoologischen Gärten wurden Affenerkrankungen bekannt, die während einer Menschenepidemie auftraten So bringt *Bras* die Organbefunde eines Orang-Utan, der 1949 im Zoologischen Garten von Djakarta an den typischen Erscheinungen einer Variola verendete.

Die wenigen bisherigen Mitteilungen enthalten nur dürftige Angaben über die Symptomatik der Affenvariola Im allgemeinen scheint der Affe weniger empfänglich zu sein, und die Erkrankung verläuft bei ihm leichter als beim Menschen In der Zwischenzeit wurde der Affe viele Male für die Züchtung des Variolavirus benutzt. Man begnügte sich meist mit der Mitteilung der Ergebnisse, ohne auf den Krankheitsablauf einzugehen

In jüngster Zeit berichteten *v Magnus* und Mitarbeiter über einen spontanen Ausbruch von Pocken bei einzelnen Tieren einer Gruppe von Cynomolgusaffen, die für experimentelle Zwecke 2 Monate vorher nach Schweden importiert worden waren Das klinische Bild der Erkrankungen glich dem sehr leichten Verlauf der Affenvariola Der isolierte Erreger zeigte für das Variolavirus typische Eigenschaften, vermehrte sich aber am Kaninchen (!) kutan und intrakutan sehr gut mit hämorrhagischem Charakter und konnte in Serienpassagen fortgeführt werden Die Effloreszenzen entwickelten sich später als bei Vakzine, und das Virus generalisierte zum Teil Die Rückisolierung ergab das Ausgangsvirus Desgleichen war der Erreger intrazerebral für Mäuse pathogen Die Zugehörigkeit des Virus zur Pockengruppe scheint nach den sorgfältigen, eingehenden Prüfungen gesichert, doch wird diskutiert, ob es sich um einen kaninchenpathogenen Variolastamm oder um ein spezielles Affenpockenvirus handelt Andere Viren der Pockengruppe konnten die Autoren ausschließen Die Epidemiologie wurde nicht geklärt, es ist aber interessant, daß man aus Zellkulturen von Nieren nichterkrankter Affen der gleichen Gruppe denselben Erreger isolierte

Bei der künstlichen Übertragung der Infektion auf den Affen durch Skarifikation können wir kein anderes klinisches Bild erwarten, als es der Variolation des Menschen entspricht Der Weg über das Hautorgan oder über das Blut ist ein anderer pathogenetischer Mechanismus, als bei der natürlichen Tröpfcheninfektion über die Respirationsorgane. Trotzdem erscheinen die folgenden Beobachtungen mitteilenswert, da sie doch einige Wechselbeziehungen zwischen Erreger und Wirtsorganismus erkennen lassen

In eigenen Versuchen haben wir das Variolavirus kutan, subkutan intravenös und intranasal auf insgesamt 4 Rhesus- und 5 Cynomolgusaffen übertragen Soweit diese Versuche ein Urteil erlauben, können wir ganz allgemein feststellen daß der Affe zwar regelmäßig empfänglich ist, die In-

Abb 50 Hühnerpocken (Hautform)



Abb 51 Huhnerpocken
(Mischform Haut-Schleimhaut)



Abb 52 Affenpocken
(generalisierter Ausschlag)

fektion im Vergleich zur Variola des Menschen aber anscheinend leichter verläuft. Bei einer intranasalen Instillation des Virus versuchten wir den natürlichen Infektionsweg zu imitieren Das Tier entwickelte keine Krankheitszeichen, zeigte aber bei einer späteren Nachimpfung mit Vakzine eine Immunitätsreaktion Ein anderes Tier erkrankte nach intravenöser Infektion nur an einer leichten Pneumonie In der Lunge konnten wir Variolavirus nachweisen

Bei kutaner Applikation des Variolavirus traten bei den Tieren nach einer Inkubationszeit von 2–4 Tagen typische Effloreszenzen an den Impfstellen mit einer durchschnittlichen Pustelreife am 5.–6. Tag p. i. auf. Leichtes bis mäßiges Fieber, beginnend am 2. Tag, hielt nicht länger als eine Woche an Der Allgemeinzustand war nicht wesentlich gestört, die Freßlust ebenfalls nicht beeinträchtigt. Wurde aber mittels Skarifikation eine größere Infektionsdosis verabreicht, so kam es zu schweren Krankheitsverläufen Drei von vier kutan infizierten Tieren zeigten am 7. Tag eine Generalisierung Die Entwicklung des Exanthems folgte, soweit bei der behaarten Affenhaut feststellbar, den fur Variola gültigen Regeln Die Lokalisation der Pusteln betraf vorwiegend Gesicht, Kopf, Extremitäten und Damm Die Effloreszenzen standen isoliert, waren aber am Kopf und an den Extremitäten sehr zahlreich Soweit man es an den weniger behaarten Stellen erkennen konnte, kam es nicht zu den typischen Pusteln der Menschenvariola Die geröteten und sehr harten, deutlich über das Hautniveau ragenden Papeln entwickelten nur ein kleines Bläschen das aber bald wieder eintrocknete Die Ursache dieser Erscheinung mag die gegenuber der Menschenhaut doch sehr unterschiedliche Struktur der Affenhaut sein

Nach subkutaner Infektion zweier Affen bildeten sich an der Injektionsstelle harte Infiltrate, die nekrotisierten Am 6 bis 8 Tag p. i. folgte bei dem einen Tier eine starke, typisch semikonfluierende Form der Generalisation bei dem zweiten Tier eine diskrete Affenvariola Beide Tiere waren trotzdem munter Einem sehr kräftigen Cynomolgusaffen verabreichten wir i. v. die sehr massive Dosis von 20 Mill Viruseinheiten (E) Es entstand ein schweres hämorrhagisches Bild mit einer Ophthalmie Nach Sklera- und Hautblutungen entwickelte sich bis zum 6. Tag eine zeitlich und lokal ungleichmäßige heftige Generalisation Das Tier verendete sehr rasch

Die Geflügelpocken (Avian-pox)

(Abb 50 u 51)

Die Geflugelpocken stehen abseits von den Säugetierpocken Eine gegenseitige Immunisierung und Kreuzneutralisation mit den Säugetierpockenviren besteht nicht Dagegen dürfte auch in der komplexen Struktur des Geflügelpockenvirus eine kleine antigene Komponente eingebaut sein die unter bestimmten, quantitativen Bedingungen in der Präzipitationsreaktion eine Kreuzreaktion ermöglicht (*Mayr*)

Unter Geflügelpocken versteht man eine besondere Form der Pockenkrankheit, in deren Verlauf entweder auf der Haut oder auf den Schleimhäuten oder an beiden Stellen ein eigenartiger Ausschlag auftritt Früher bezeichnete man nur die Erkrankung der Haut als Pocken, während die Erkrankung der Schleimhäute Geflügeldiphtherie genannt wurde. Mit Hinsicht auf die Identität ihrer Ätiologie benennt man heute die Krankheit selbst als Geflügelpocken und ihre Formen als *Hautform*, *Schleimhautform* und *Mischform* Die Seuche bricht meist in den Herbst- und Wintermonaten aus

Sie befällt in erster Linie Hühner, Puten, Tauben und Fasanen, Wildvögel, wie Sperlinge, Finken und Kanarienvögel, und ist auf dem amerikanischen, afrikanischen, asiatischen und europäischen Kontinent verbreitet, in Europa besonders in Frankreich, Holland, Belgien, Italien und Deutschland Man teilt ein in

das Hühnerpockenvirus (H-Virus),
das Taubenpockenvirus (T-Virus),
das Kanarienpockenvirus (S-Virus),
das Putenpockenvirus (P-Virus)

Alle vier Arten lassen sich voneinander unterscheiden

Das *H-Virus* ist in der Regel pathogen für Hühner und Puten Es kommen vereinzelt aber auch Stämme vor, die am Huhn und an der Taube angehen Das bipathogene H-Virus verwandelt sich nach mehreren Taubenpassagen in ein T-Virus Mit diesem T-Virus kann gegen Hühnerpocken gut immunisiert werden Es ist für das Huhn wenig virulent (eine Generalisation tritt nicht auf), immunisiert aber gut

Das Taubenpockenvirus ist pathogen für Hühner, Puten und Tauben Es immunisiert gegen Tauben-, Puten- und Hühnerpocken, fraglich gegen Kanarienpocken Bestimmte T-Stämme führen nach kutaner Impfung beim Huhn nur noch zu lokalen „Impfpocken" Diese Stämme verwendet man für die Hühnerpockenvakzination Durch Passagen im Hühnerembryo steigt die immunisierende Kraft des T-Virus gegen Hühnerpockenvirus an

Das Kanarienpockenvirus, auch für die Sperlingspocken verantwortlich, ist pathogen für das Huhn, die Taube, die Kanarienvögel und für die Puten Es immunisiert aber nur gegen sich selbst

Neben den ebengenannten drei Virusformen faßt man in jüngster Zeit auch das *Putenpockenvirus* (P-Virus) als eigene Virusform auf Immunologisch scheint das P-Virus nahe mit dem Taubenpockenvirus verwandt zu sein

Bei den *Hühner-, Puten- und Taubenpocken* kommen alle drei Krankheitsformen vor (Haut- Schleimhaut- und Mischform) Die Inkubationszeit beträgt gewöhnlich 9–20 Tage Während der Inkubation läuft die zur Erkrankung führende pathogenetische Ereigniskette im Sinne einer zyklischen Infektionskrankheit ab (vgl Abschnitt „Pathogenese") Von der Eintritts-

pforte gelangt das Virus in die primär affinen Organe (Leber und Knochenmark). Dort vermehrt es sich stark und generalisiert dann über den ganzen Körper, als dessen Folge am Ende der Inkubation die Pocken „ausbrechen". Es erscheinen zuerst kleine, rötliche, leicht erhabene Fleckchen bis Knötchen um den Schnabel, am Kamm und Nasenausgang. Die Tiere fiebern bereits zu dieser Zeit Wenig später findet man die Entstehungsherde der Pocken auch am Unterkiefer, Lidrand und an den Extremitäten Augenausfluß und Durchfall begleiten zuweilen den *Krankheitsbeginn* Nach 1 bis 2 Tagen entstehen kleine Papeln, die einen perlmutterähnlichen Glanz aufweisen und sich rasch zu großen, breiten, borkigen Pocken entwickeln Mit Beginn bis Ende des Pockenausbruches ist das Allgemeinbefinden der Tiere gestört Gesträubtes Haarkleid, schwankender Gang, geduckte, hockende Stellung, verminderte Futteraufnahme und Dyspnoe charakterisieren die schwere Allgemeinerkrankung Das Virus siedelt sich außer in der Haut und in den Schleimhäuten fast in allen inneren Organen an und vermehrt sich dort Die histopathologischen Veränderungen gleichen denen der anderen Pocken Der Pockenausschlag wird laufend durch neue Nachschübe ergänzt Besonders große Pocken entwickeln sich am Schnabelwinkel und an der Schnabelwurzel, am Naseneingang, am Unterkiefer, am Ansatz der Kehllappen, am Kamm, an den Lidrändern und an den federfreien Stellen der Extremitäten Die Lider schwellen odematös an. Kommt es zur gemischten *Pocken-Diphtherie-Form* oder *zu einer Diphtherie*, so werden *besonders* die Schleimhäute der oberen Atmungs- und Verdauungswege betroffen Die Schleimhäute verfärben sich tiefrot und uberziehen sich dann mit einem gelblichweißen Belag, der laufend zunimmt, so daß dicke Auflagerungen entstehen Stark betroffen sind die Zunge, die Mundwinkel, die Backen sowie die Rachenwand und die Umgebung des Kehlkopfes Das Pockenstadium ist schleichend und zieht sich oft uber Wochen hin. Die an der reinen Diphtherie- oder Mischform erkrankten Tiere sterben meist. Die Tiere mit der reinen Hautform uberleben dagegen häufig Bei ihnen trocknen die Pocken ein, verkrusten, fallen ab, und die Tiere gesunden dann langsam

Bei den *Kanarienpocken* unterscheidet man 1 die Pocken der Haut und 2 die septikämische Form ohne oder mit sehr geringfügiger Pockenbildung Bisweilen ist hierbei eine Pneumonie charakteristisch Im subkutanen Bindegewebe entwickelt sich ein starkes Ödem, in dem der Erreger angereichert ist

Bei der natürlichen Infektion wandert das Virus direkt von Tier zu Tier Es kann auch indirekt durch leblose oder belebte Vektoren verschleppt werden Trinkwasser und Futter die mit Virus verschmutzt sind, vermitteln häufig die Ansteckung Als belebte Vektoren dienen vor allem Fliegen und andere Insekten, die sich in dörflicher Umgebung aufhalten Die Übertragung durch sie ist rein mechanisch, d h die Insekten verschleppen das Virus wie die Bienen den Pollenstaub Zu einer Virusvermehrung im Insektenvektor kommt es nicht Ein gefährlicher Weiterverbreiter infizierten Materials

ist noch der Mensch Ausgeschieden wird das Virus über den Pockenausschlag, durch das Augensekret und beim Pusten und Niesen Die Virusausscheidung über die Kloake hat keine epidemiologische Bedeutung

Die *Diagnose* erfolgt klinisch, licht- oder elektronenmikroskopisch (Elementarkörperchen), histopathologisch (ballonierende Degeneration, zytoplasmatische, fetthaltige Einschlußkörperchen) und durch die Erregerzüchtung Die beste Methode ist dabei die Züchtung des Virus auf der Chorioallantoismembran des bebrüteten Hühnereis Eine serologische Diagnose ist möglich durch den Nachweis virusneutralisierender, z T auch präzipitierender Antikörper Für die Praxis hat dieses Verfahren keine Bedeutung Weiter kann Virusantigen in den veränderten Haut- und Schleimhautbezirken serologisch über die Präzipitationsreaktion mit bekanntem Hochimmunserum nachgewiesen werden

Als *Differentialdiagnose* kommen in Betracht Coryza infectiosa, infektiöse Laryngotracheitis, infektiöse Bronchitis und ähnlich verlaufende Krankheiten, z B. auch A-Avitaminose

Das Überstehen der Geflügelpocken hinterläßt eine *Immunität*, die ähnlich der bei den anderen Pocken ist Als Teilsymptom des Immunisierungsgeschehens erscheinen im Serum virusneutralisierende und präzipitierende Antikörper (humorale Immunität) Der Antikörperpegel ist aber stets sehr niedrig Die wichtigste Bedeutung dürfte die gewebliche Immunität besitzen, die ein Jahr und länger anhält

Für die Bekämpfung der Geflügelpocken ist die prophylaktische *Schutzimpfung* mit lebenden Vakzinen besonders geeignet Gegen die Hühnerpocken impft man mit schwachvirulentem H-Virus oder mit T-Virus, gegen die Taubenpocken mit schwachvirulenten T-Stämmen und gegen die Kanarienpocken mit schwachvirulenten S-Stämmen Die Vakzination gegen Tauben- und Kanarienpocken ist problematisch und gefährlich, da nur mit dem lebenden, homologen Virus geimpft werden kann, es kann durch noch nicht bekannte Umstände wieder stark virulent werden und verheerende Seuchen verursachen Auch bei der Impfung gegen die Hühnerpocken mit schwachvirulenten H-Stämmen besteht die Gefahr, daß das Impfvirus virulent wird und eine Seuche hervorruft In jüngster Zeit empfahl man eine Vakzinierung gegen die Taubenpocken mit Putenvirus

Für die Impfstoffherstellung benutzt man fast ausschließlich das bebrütete Hühnerei oder die Gewebekultur Der Impfstoff wird als Glyzerinlymphe oder in gefriergetrockneter Form angewendet Als Impfmethoden werden je nach Impfstoff gebraucht

1 Kutane Impfung (*Stich*-Methode, *Wing-Webb*-Methode),
2 Federfollikelimpfung,
3 Fütterung (Trinkwasser),
4 selten die Inhalationsimpfung

Der Zeitpunkt der Impfung liegt in den Monaten Juni, Juli und August. *Der Impfschutz* stellt sich gewöhnlich nach 3 bis 4 Wochen ein und dauert in der Regel 6 Monate bei T-Impfstoffen, ein Jahr und länger bei H-Impfstoffen

Das günstige Impfalter liegt zwischen 6 und 10 Wochen Kurz vor Beginn der Legetätigkeit soll nicht geimpft werden

Behördliche Bekämpfungsmaßregeln bei den Tierpocken

Die Bekämpfung übertragbarer Viehseuchen innerhalb des gesamten Gebietes der Bundesrepublik regelt das *Viehseuchengesetz* vom 26 Juni 1909 mit Änderungen vom 18 Juli 1928, vom 10. Juli 1929, vom 13. November 1933 und vom 2 April 1940 Durch Verordnungen wird es laufend nach dem neuesten Stande der Seuchenlehre ergänzt Das Viehseuchengesetz umfaßt die Abwehr der Einschleppung aus dem Auslande und die Bekämpfung im Inlande Der Bekämpfung nach dem Viehseuchengesetz unterliegen *alle* Krankheiten, die auf Vieh übertragbar sind, gleichviel, ob sie in diesem Gesetz genannt sind oder nicht

Zur Abwehr ubertragbarer Seuchen aus dem Auslande sind Verbote und Beschränkungen der Einfuhr von Tieren, tierischer Erzeugnisse usw aus dem Auslande, ferner Beschränkungen des Verkehrs mit Tieren, tierischen Erzeugnissen usw in den Grenzgebieten der Bundesrepublik vorgesehen Zur Unterdrückung ubertragbarer Viehseuchen im Inlande dient eine Reihe von Maßnahmen, deren wichtigste die *Anzeigepflicht* ist. Die Anzeigepflicht ist nur als ein Mittel zur Bekampfung der Seuchen anzusehen Die nach dem Viehseuchengesetz vorgesehenen Schutzmaßnahmen sind stets zulässig, sofern Übertragbarkeit der Seuche feststeht, ohne Rücksicht darauf, ob für eine Seuche die Anzeigepflicht besteht oder nicht, und ob die Seuche vom Gesetz unter den zu bekämpfenden genannt ist oder nicht

Von den Tierpockenerkrankungen sind nur die *Schafpocken* anzeigepflichtig Sie ähneln klinisch und im Seuchengeschehen in vielem den Menschenpocken Durch strenge, veterinärbehördliche Maßnahmen sind die Schafpocken zwar seit Jahren in Deutschland getilgt, die Gefahr einer Einschleppung aus dem Auslande existiert jedoch nach wie vor Von großer volkswirtschaftlicher Bedeutung sind neben den Schafpocken die *Geflügelpocken* mit ihren vier Virusformen, den Huhner- Tauben-, Kanarien- und Putenpocken In den letzten Jahren sind die Geflügelpocken zu einer ernsten Gefahr fur die Geflugelzucht geworden Die Seuchendichte hat von Jahr zu Jahr zugenommen und ungewöhnlich schwere Krankheitsformen charakterisierten den Seuchenverlauf Eine Anzeigepflicht besteht bei den Geflügelpocken noch nicht Ihre Bekämpfung ähnelt jedoch der bei den Schafpocken Die anderen Tierpocken haben volkswirtschaftlich keine Bedeutung Kommt es gelegentlich bei den Kuh- Schweine- und Ziegenpocken zu größeren Seuchenzügen dann erfolgt die Bekämpfung in ähnlicher Weise wie bei den

Schaf- und Geflügelpocken In bedrohlichen Fällen ist die Regierung nach § 10 Absatz 2 des Viehseuchengesetzes befugt, die Anzeigepflicht auch für weitere Seuchen einzuführen Da die Einführung der Anzeigepflicht jedoch nicht Voraussetzung für die Bekämpfung einer Seuche ist, können in Epidemiezeiten *alle Tierpocken* sofort ähnlich den Schafpocken veterinärbehördlich angegangen werden, ohne daß eine eigene Verordnung hierzu notwendig wäre

Um einen Überblick über die veterinärbehördlichen Maßnahmen beim Auftreten von seuchenhaften Tierpocken zu vermitteln seien die wesentlichsten Bekämpfungsmaßnahmen kurz am Beispiel der *anzeigepflichtigen Schafpocken* dargestellt

Die Bekämpfungsmaßnahmen laufen stets in folgender Reihenfolge ab

I Ermittlungen
II Schutzmaßregeln
  a) Verfahren nach Feststellung der Seuche
  b) Verfahren nach Feststellung des Verdachtes
III Schutzimpfung
IV Desinfektion
V Aufhebung der Schutzmaßregeln

I. Ermittlungen

Ist eine Anzeige erfolgt oder der Ausbruch einer Seuche oder der Verdacht eines Seuchenausbruches auf andere Weise zur Kenntnis der Polizeibehörde gelangt, so hat diese sofort den beamteten Tierarzt zuzuziehen und inzwischen dafür zu sorgen, daß die kranken und verdächtigen Tiere abgesondert und isoliert werden Der beamtete Tierarzt hat die Art den Stand und die Ursachen der Krankheit zu ermitteln Die Diagnose der Tierpocken unterscheidet sich nicht von der bei den Menschenpocken Zuständig sind die Veterinäruntersuchungsämter Der Verdacht einer Seuche wird jedoch schon von dem beamteten Tierarzt auf Grund der klinischen Erscheinungen der Krankheit gestellt

In eiligen Fällen kann der beamtete Tierarzt schon vor polizeilichem Einschreiten die sofortige, vorläufige Einsperrung und Absonderung der erkrankten und verdächtigen Tiere, nötigenfalls auch deren Bewachung sowie sonstige dringliche Maßnahmen zur Verhütung der Weiterverbreitung der Seuche anordnen

Bei Erstausbruch in einer Ortschaft müssen sämtliche Schafe des Seuchenortes amtstierärztlich untersucht werden Bei größerer Seuchengefahr soll die Untersuchung auf die in der Umgebung des Seuchenortes vorhandenen Schafe ausgedehnt werden Die Untersuchungskosten gehen zu Lasten der Staatskasse

Verfahren nach Feststellung der Seuche

1. Ortsübliche Bekanntmachung, einschl. Presseveröffentlichung
2. Die Polizeibehörde gibt die Meldung an die benachbarten Polizeibehörden, und diese müssen wiederum eine öffentliche Bekanntgabe in ihren Bereichen vornehmen
3. Kennzeichnung des Seuchengehöftes
4. Kennzeichnung des Seuchenortes an den Haupteingängen
5. Stallsperre für die Schafe, wobei Ausnahmen für Weidezwecke gemacht werden können, wenn der Amtstierarzt die Gefahr der Verbreitung der Seuche nicht für gegeben hält. Die Ausnahme ist besonders dann zulässig, wenn die Pocken abgeheilt sind. Die gemeinsame Benützung von Wegen und Weiden mit unverseuchten Beständen ist nicht gestattet. Die Ortspolizei kann Weidegrenzen festlegen
6. Personensperre für Seuchenställe und Desinfektionsvorschrift für Personen, die mit seuchenkranken Tieren Berührung hatten
7. Betreuung seuchenkranker Tiere nur durch Personen, die nicht mit anderen Schafen in Berührung kommen.
8. Festlegung der Hütehunde außerhalb der Dienstzeit.
9. Unschädliche Beseitigung der Kadaver gefallener Schafe und ebenfalls unschädliche Beseitigung der Wolle seuchenkranker Schafe, die vor der Abheilung geschlachtet wurden
10. Häuteausfuhr nur in trockenem Zustand, Ausfuhr von Wolle nur nach Verpackung in festen Säcken. Ausfuhr von Rauhfutter, Stroh usw. aus dem Seuchengehöft nur nach amtstierärztlicher Unbedenklichkeitsbestätigung
11. Ausfuhr von Gegenständen, Geräten usw. vom Seuchengehöft nur nach polizeilicher Genehmigung und nach Desinfektion
12. Standort- und Weidenwechsel nur nach Zustimmung des Amtstierarztes der dazu noch die Sicherheitsmaßregeln anzuordnen hat. Die Ortspolizeibehörde des Bestimmungsortes kann den Zutrieb ablehnen
13. Besondere Vorschriften für die Ausfuhr zur Schlachtung

Bei größerer Seuchengefahr können nach Ermessen der Regierung noch weitere Vorschriften für den Seuchenort, dessen Feldmark, nötigenfalls für ein größeres Gebiet erlassen werden, z. B.

a) polizeiliche Beobachtung aller Schafe, die nur zu sofortiger Schlachtung ausgeführt werden dürfen. Vielleicht auch amtstierärztliche Untersuchung aller Schafe
b) Einfuhrverbot für Schafe
c) Verbot des Auftriebes von Schafen aus dem Seuchenort auf Märkte

d) Triebverbot im Seuchenort und dessen Feldmark, gesicherter Weidebetrieb kann gestattet werden

e) Verbot des Treibens von Schafen durch den Seuchenort und dessen Feldmark

f) Verbot der Ausfuhr von Schafdünger über die Grenzen der Feldmark

Verfahren nach Feststellung eines Verdachtes

Wird der Verdacht festgestellt, so dürfen Schafe aus dem Gehöft nicht weggebracht werden, und das Gehöft ist abzusperren Nach 2 Wochen hat eine amtstierärztliche Untersuchung sämtlicher Schafe des Bestandes stattzufinden Erweisen sich die Schafe als unverdächtig, so werden die angeordneten Schutzmaßregeln wieder aufgehoben; anderenfalls ist die Untersuchung nach 2 Wochen zu wiederholen Wird der Verdacht schon vor Ablauf der zweiwöchigen Frist fallen gelassen, so müssen die angeordneten Maßregeln sofort aufgehoben werden

Der Standort der abgesperrten Bestände darf ohne Genehmigung nicht gewechselt werden. Ferner dürfen ohne Genehmigung Schafe weder aus den Beständen verkauft, geschlachtet oder sonst entfernt, noch in die Bestände eingebracht werden

In Notfällen kann die Schlachtung ohne polizeiliche Genehmigung erfolgen

III Impfung

Die Impfung aller noch seuchenfreien Schafe ist durch die Ortspolizeibehörde anzuordnen Private und freiwillige Impfungen sind nicht gestattet Werden die noch seuchenfreien Tiere innerhalb von 10 Tagen nach Feststellung des Ausbruches geschlachtet, so kann die Impfung unterbleiben Die Impfkosten sind vom Viehbesitzer zu tragen, Impfverluste jedoch trägt der Staat Die Regierung ist ermächtigt, die angeforderte Impfung auch auf weitere Gebiete auszudehnen Nach 9–10 Tagen hat der Amtstierarzt eine Impfkontrolle auf Staatskosten durchzufuhren Die geimpften Schafe sind hinsichtlich der polizeilichen Schutzmaßregeln den pockenkranken Tieren gleichzustellen

IV. Desinfektion

Die Räumlichkeiten und Hurden, in denen sich kranke oder verdächtige Schafe befanden, sind zu desinfizieren Die Ausrustungs- Gebrauchs- sowie sonstige Gegenstände, von denen anzunehmen ist, daß sie virusinfiziert sind, müssen ebenfalls desinfiziert oder unschädlich beseitigt werden Die Desinfektion hat der beamtete Tierarzt abzunehmen Es haben sich auch alle Personen, die mit kranken oder der Seuche verdächtigen Tieren in Beruhrung kamen, zu desinfizieren

Die Desinfektion geschieht nach den Vorschriften der Anlage A zum Viehseuchengesetz

V. Aufhebung der Schutzmaßregeln

Die Seuche gilt als erloschen, und die Schutzmaßnahmen sind aufzuheben, wenn

a) der ganze Schafbestand gefallen, getötet oder entfernt ist, oder

b) binnen 60 Tagen nach Beseitigung der kranken und verdächtigen Schafe oder nach der durch den Amtstierarzt festgestellten Abheilung der Pocken kein Tier neu erkrankt ist, und in beiden Fällen die Desinfektion vorschriftsmäßig durchgeführt und vom Amtstierarzt abgenommen ist

Die 60-Tage-Frist kann auf 8 Tage vermindert werden, wenn der ganze Schafbestand unter amtstierärztlicher Aufsicht im Vollbad desinfiziert wurde

Die Bekanntgabe des Erlöschens der Seuche erfolgt wie die des Ausbruches

DIE MENSCHENPOCKEN IM BILD





Variola discreta
Kranke Kinder aus Indien





Variola discreta

Patienten aus Bombay
Oben: Mäßige Ausprägung des Exanthems am Stamm
Unten: Säugling mit leichter Erkrankung





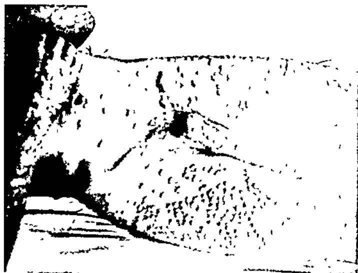
Variola discreta

Beim Säugling können *mütterliche Antikörper eine schwerere Erkrankung verhindern*
Die zarte Haut begünstigt die Entwicklung eines großblasigen Exanthems



Variola discreta

Oben Inderin mit pockenkrankem Kind — Unten 16 Tage altes Neugeborenes
Beginn des Exanthems am 6 Tag nach der Geburt





Die Lokalisation des Exanthems

Dichtstehend an den Extremitäten und am Kopf, auch Penis und Skrotum befallen
Der Leib oft ausgespart







Die Lokalisation des Exanthems

Auch die Handflächen und Fußsohlen sind befallen Bevorzugt sind die Stellen, wo die Haut irritiert wurde — Unten rechts Pusteln auf alter Narbe





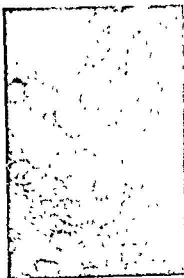
Die Lokalisation des Exanthems

Oben: Pustel auf der Kornea — Unten: Pustel auf der Konjunktiva

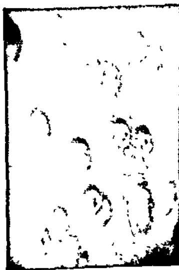


Das Pustelbild
Reife Pusteln vor der Nabelbildung









Das Pustelbild

Oben Links das Bläschenstadium rechts die reifen Pusteln z T mit beginnender Nabelung — Unten Links reife Pusteln einige konfluierend Rechts reife Pusteln Das Bild läßt die Entwicklung der Blasen aus der Tiefe erkennen





Das Bild der Abschuppung

Sie setzt Ende der zweiten Krankheitswoche in der Reihenfolge der Pustelbildung ein und ist erst nach 4—5 Wochen beendet



Das Bild der Abschuppung
Variola aus Westafrika im Krustenstadium



Indische Mutter mit Kind nach Abfall der Krusten





Nach dem Kratzen [illegible]

Eine mehr oder weniger tiefe Narbe zeigt den Sitz der [illegible] auf der weißen Haut (links) gerötet, auf der farbigen Haut [illegible]

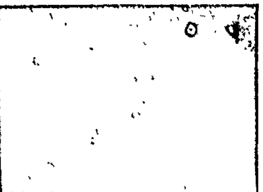






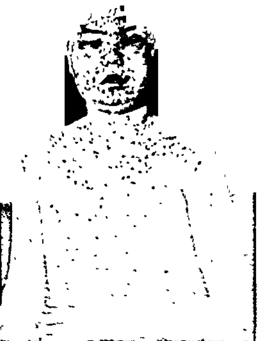
Das Bild der Abschuppung

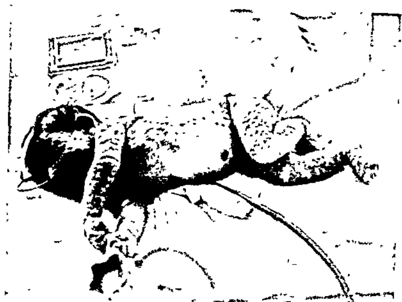
Oben Oft löst sich die ganze Fußsohle ab und hat dann lange Arbeitsunfähigkeit zur Folge — Links Abschuppung an den Händen — Rechts Das Narbengesicht



Die Differentialdiagnose — Das Bild der Varizellen

Ein buntes Durcheinander von unreifen und reifen Pusteln (Sternkarte-Bild!). Sie kommen nicht aus der Tiefe, sitzen oberflächlich wie ein Wassertropfen auf der unveränderten Haut — Rechts: Hämorrhagische Varizellen. Beachte die Lokalisation am Stamm







Schwerere Verläufe der Variola major
Oben Moribunder Säugling
Unten Zerebrale Symptome in der 2 Krankheitswoche





Schwerere Verläufe — Variola semiconfluens und confluens
Zusammenhängende Pusteldecke im Gesicht — Schwellung von Mund und Nase — starker Schleimhautbefall





Schwere Verläufe — Variola confluens
Patienten aus Indien. Das dichtstehende Exanthem bildet stellenweise eine zusammenhängende Pusteldecke







Schwere Verläufe

Oben Die asthenischen Pocken (suppressed form)
Mitte und unten Das Exanthem entwickelt sich nicht zur vollen Reife
Oft folgen Blutungen in die Blasen und es entsteht eine hämorrhagische Variola





Schwerer Verlauf

Sekundar hamorrhagische Variola — Blutungen in die Pusteln und folgend allgemeine Blutungen







Schwerer Verlauf

Oben Variola confluens — Beginnende Blutungen
Unten links und rechts Ausgedehntere Blutungen in die Pusteln





Schwerer Verlauf

Sekundär hämorrhagische Variola — Blutungen in die Pusteln. Entwicklung einer allgemeinen hämorrhagischen Diathese — Oben: Sekundäre Orchitis





Schwerer Verlauf
Sekundär hämorrhagische Variola





Schwerer Verlauf
Sekundär hämorrhagische Variola moribunde Patientin





Pflege der Kranken
Krankensaal in einem Pockenspital in Indien





Purpura variolosa

Die primär hämorrhagische Variola

Oben Hautröte, Blutung aus Injektionsstelle (Kissen) — Unten Subkonjunktivale Blutung ist ein Frühsymptom dieser schwersten Form der Krankheit





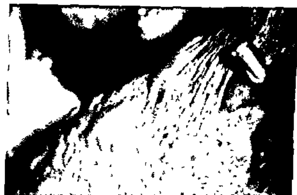


Purpura variolosa

Aus dem petechialen Rash (Mitte) entwickelt sich in Stunden die allg hämorrhagische Diathese (oben) Frühzeichen Subkonjunktivale Blutung
Beachte Impfnarbe am Unterarm (Mitte)

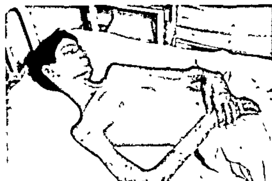






Purpura variolosa

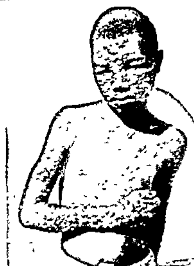
Oben und Mitte 15jährige Patientin erstgeimpft gravide, mit petechialem Exanthem Blutungen aus allen Körperöffnungen, Lungenödem eine Stunde vor dem Tod — Unten Petechiales Exanthem mit pemphigusähnlichen Blasen





Sekundärinfektion nach Variola

Oben Osteomyelitis des rechten Ellenbogens
Mitte Orchitis in der 4 Krankheitswoche



Variola minor (Alastrim)

Patient aus Äthiopien



Variola minor (Alastrim)
Patient aus Westafrika — massives Pustelexanthem
von opaker Farbe — guter Allgemeinzustand







Variola minor

Frauen aus Franz.-Senegal — Links oben Kind am Rücken der Mutter mit schwachem Exanthem. — Rechts oben Frau mit Alastrimnarben, Kind ist nicht erkrankt



Die modifizierte Variola — Inkubationsimpfung

Die Vakzination erfolgte nach der Infizierung, aber noch so frühzeitig, daß die rascher einsetzende Vakzineimmunität das klinische Bild der Variola noch beeinflussen konnte. Es entwickelte sich nur ein papuloses Exanthem. Beachte die Lokalisation von Variolapusteln am Randwall der Vakzineeffloreszenz

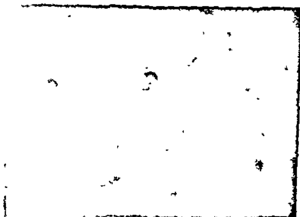


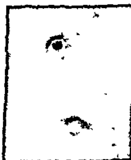
Die modifizierte Variola — Oben *Inkubationsimpfung* Das Exanthem entwickelt sich nur bis zum papulösen Stadium

Das Exanthem bei Variolois

— Mitte rechts Papel-Pustel-Bläschen verschiedene Reifestadien, die bei Variolois gleichzeitig auftreten — Mitte links Buntes Bild durch verschiedene *Reifestadien*

Unten rechts Vesikulöser Ausschlag bei Variolois *Bläschen* sitzen etwas oberflächlich (Photo Prof. *Matthes*) — Unten links Maculo-papulöser Ausschlag (Photo Prof. *Matthes*)













Variolois

Das Bild der Variola beim Geimpften
Oben Pockenkranke Inderin aus Delhi
Unten Patientin aus Heidelberg (Photo Prof *Matthes*)







Oben Besuch in einem indischen Pockendorf — Unten links Die Götter Indiens im Kampf gegen die Krankheit Eingang zum Tempel der Pockengöttin Shitla Unten rechts Ein Opfer vor dem Heiligtum

Literatur

Zschr Immunitforsch 117 3 23
— Anderson I Paulis W
I 23 1248 — Andres K H
Peters D und Seckmann K
Friedemann C ... Handbuch
Berlin (Schoetz 1927 ...
Lygm S I Arch ...

Babes Copeman und Mann Atti XI congresso med ... 2 ...
... ad M P
...
J Harv
P ... Soc
I Rom ...
49 1946 — B
Junch med W
1950 — Burn
yer J und ...
raceut J L ...
13 1952 — Bu...
al Officer J I
ed 63 227 ...
per Path 14
ll Johns Hopkin
... Immunol 53 1 1946 —
... 30 6 447 1952 — Burnet
... hol 15 231 1937 — Burnet
1954 — Burnet F M und
105 1936 — Burnet F M

Calmette ... 15 161 1901 — Carell, A und
... und Volpino, G
... rüssel 300 297
... xcerpta Med VI
... erausgegeb von
... ner Dis 34, 256
... I Orig 157 119
... erpta Med VI
... dijk J J Med
... llet L J Hyg
... de, A F Zschr
... I Acad Sc 246
... W R J Med
13 259 1932 —
... J Exper Med
... Sem hôp 32
... eipzig 1877, 357

spez path
1958 —
von *Lent*
1872. —
1957. —
Med. VI,
der spez
ger) 1958
Wolman
69, 971, 1957

Zatti, H., *Vanni, E.*, und *Carrizo, R.*, Rev Med. Ciud. Eva Peron *11*/31, 256, 1953, ref in Excerpta Med VI, 1955, 113 — *Zuelzer:* zit bei *Jochmann-Hegler* in „Lehrbuch d Inf kr", Berlin (Springer) 1924

Sachverzeichnis